

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-509921

(43) 公表日 平成9年(1997)10月7日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	
C 0 7 D 207/08		9159-4C	C 0 7 D 207/08	
A 6 1 K 31/40	A B C	9454-4C	A 6 1 K 31/40	A B C
31/42	A C V	9454-4C	31/42	A C V
31/445	A D A	9454-4C	31/445	A D A
31/495	A C Z	9454-4C	31/495	A C Z
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 57 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-515477  
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)11月30日  
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)6月3日  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB94/02615  
 (87) 国際公開番号 WO95/15309  
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)6月8日  
 (31) 優先権主張番号 9324803.7  
 (32) 優先日 1993年12月3日  
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)  
 (31) 優先権主張番号 9324981.1  
 (32) 優先日 1993年12月6日  
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 フェーリング ベスローテン フェンノー  
 トシャップ  
 オランダ エヌエル-2130 カーセー ホ  
 ーフドルプ マールストラート 9 ペー  
 オーボックス 3129  
 (72) 発明者 ジェンキンス ボール ディー  
 イギリス ラムジー エスオー51 8ユー  
 ワイ タッドバーン ガーデンス ペティ  
 ー クローズ 8  
 (74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外6名)

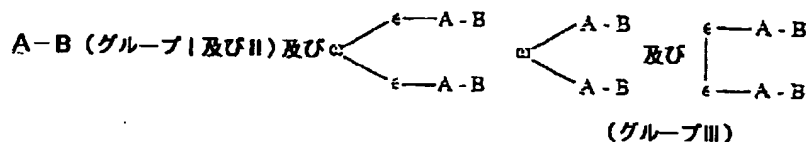
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵素インヒビター

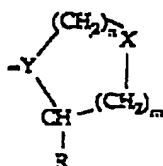
(57) 【要約】

\*介過程のインヒビター。

次の一般式から選ばれる化合物であって、DP-IV様\*



ここで、Bは、

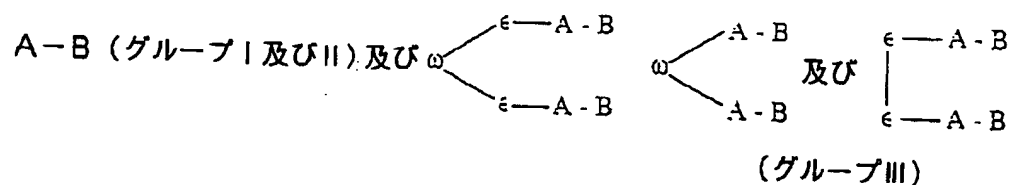


であり、そして、Aは、特定のアミノアシル化合物から選ばれる。

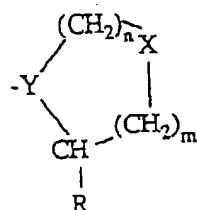
BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

1. 次の一般式から選ばれるDP-IV媒介過程のインヒビター。



ここで、Bは、



$n = 1$  又は  $2$  ;

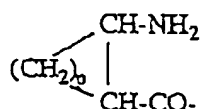
$m = 0, 1$  又は  $2$  ;

$X = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}, \text{SO}, \text{SO}_2, \text{NH}$  又は  $\text{NR}_1$  で、 $\text{R}_1$  は低級アルキル ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) ;

$-Y = -\text{N}, -\text{CH}$ 、又は  $=\text{C}$  (Aの-CO基が  $-\text{CH}=$  又は  $-\text{CF}=$  で置き換えられる時) ;

$\text{R} = \text{H}, \text{CN}, \text{CHO}, \text{B(OH)}_2, \text{C} \equiv \text{C}-\text{R}_7$ 、又は  $\text{CH}=\text{N}-\text{R}_8$  で、 $\text{R}_7 = \text{H}, \text{F}$ 、低級アルキル ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ )、 $\text{CN}, \text{NO}_2, \text{OR}_9, \text{CO}_2\text{R}_9$ 、又は  $\text{COR}_9$  ;  $\text{R}_9 =$  低級アルキル ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) ;  $\text{R}_8 = \text{Ph}, \text{OH}, \text{OR}_9, \text{OCOR}_9$  又は  $\text{OBn}$  ; Aは、Y に結合する ; 及びグループIの化合物において、

(a) RがHである時、Aは、環状脂肪族側鎖を持つ $\alpha$ -アミノ酸から誘導される $\alpha$ -アミノアシル基、又は次の一般式の $\beta$ -アミノアシル基である。



ここで、 $p$ は $1 \sim 6$ で、いずれの場合でも、任意に環は、不飽和及び／又はヘテロ原子置換を有する ;

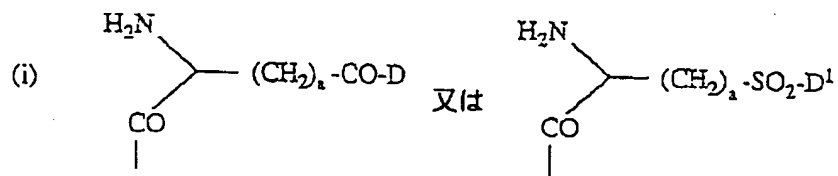
(b)  $\text{R} = \text{CN}, \text{C} \equiv \text{C}-\text{R}_7$  又は  $\text{CH}=\text{N}-\text{R}_8$  である時、Aは、(a) で定

義されたものと同様であり、更に、親脂性側鎖を持つ任意のL- $\alpha$ -アミノ酸か

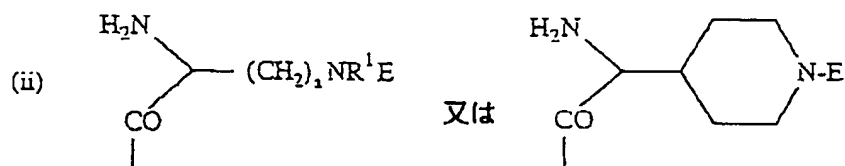
ら誘導されてもよい；そして、

(c)  $R = \text{CHO}$  又は  $\text{B}(\text{OH})_2$  である時、Aは、(a) で定義された  $\beta$ -アミノアシル基であり；

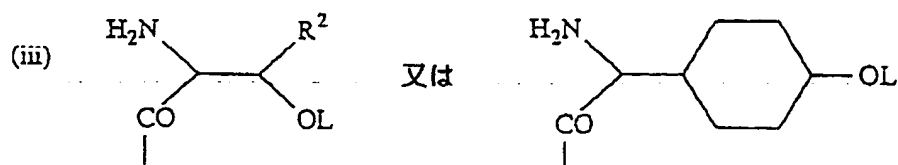
グループ I I の化合物において、Rは、H、CN、 $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_7$  又は  $\text{CH}=\text{N}-\text{R}_8$ 、及びAは、



であり、ここで、 $a = 1 \sim 5$ ； $\text{D} = -\text{G} - (\text{CH}_2)_b - (\text{R}_4)_q - \text{R}_3$ ； $\text{G} = \text{O}$ 、 $\text{NH}$  又は  $\text{NMe}$ ； $b = 0 \sim 12$ ； $q = 0 \sim 5$ ； $\text{D}^1$ は、 $\text{G} \neq \text{O}$  の場合の  $\text{D}$ ； $\text{R}_4 = \text{Z} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_c -$  又は  $\text{NH} - \text{Z} - (\text{CH}_2)_c -$  で、 $c = 1 \sim 12$ 、及び  $\text{Z} = \text{CO}$ 、 $\text{CH}_2$  又は  $\text{SO}_2$ ； $\text{R}_3 = \text{CO}_2\text{H}$  又はそのエステル、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHNH}_2$ 、 $\text{CONR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{CONHNHR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{PO}_3\text{H}$  又はそのエステル、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}_5$ 、置換又は非置換アリール又はヘテロアリール、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{NHCO}_2\text{R}_5$ 、 $\text{NHCO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{NHCOR}_5$ 、 $\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $\text{NH}-\text{CH}(:\text{NR}_5)\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{NHCONR}_5\text{R}_6$ 、糖、 $\text{CO}$ -アミノ糖、 $\text{NHC}$ -アミノ糖又は $-\text{NHCS}$ -アミノ糖；及び $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ は、独立に、H及び8原子までの低級アルキル、フルオロアルキル及びシクロアルキル基、及び11原子までのアリール、ヘテロアリール及びアルキルヘテロアリール基から選ばれか、又は、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ は、共に $(\text{C}_3 \sim \text{C}_8)$ の鎖を含んでもよく、又は、



ここで、 $\text{R}^1 = \text{H}$  又は  $\text{Me}$  で、環は、多数のヘテロ原子を含んでもよく、 $\text{E} = \text{J} - (\text{CH}_2)_b - (\text{R}_4)_q - \text{R}_3$ 、 $\text{J} = \text{CO}$ 、 $\text{CH}_2$  又は  $\text{SO}_2$ 、そして  $a$ 、 $b$ 、 $q$ 、 $\text{R}_3$  及び  $\text{R}_4$  は、(i) で定義されたものと同じである；又は



ここで、 $R^2 = H$ 又は $Me$ で、環は、一種以上のヘテロ原子を含んでもよく、そして $L = (CH_2)_d - [CO]_r - (CH_2)_b - (R_4)_q - R_3$ 又は $(CH_2)_e - NR^1 - (CH_2)_b - (R_4)_q - R_3$ で、 $r = 0$ 又は $1$ 、 $d = 0 \sim 4$ 、 $e = 2 \sim 4$ 、そして $b$ 、 $q$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は、(i)で定義されたものと同じであり；そしてグループIIIの化合物において、各Bは、上記の定義と同じ意味を有してもよく、各Aは、配分された基 $-\epsilon - \omega - \epsilon -$ 又は $-\epsilon - \epsilon -$ 又は $-\omega -$ で置き換えられたA残基中の末端基 $R_3$ を持つ上記グループIIの構造(i)、(ii)又は(iii)から選択してもよく、そして $\epsilon$ 及び $\omega$ は、独立に、 $CH_2$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $SO_2$ 、 $Ph$ 及び $NMe$ から選ばれるものであり；そして、グループII及びIIIにおいて、鎖中の少なくとも1つの $CH_2$ 基は、そのバイオアイソスターで置換されてもよく、又は、グループI、II又はIIIの化合物において、A及びBを連結する任意のアミド基、又はグループII又はIIIの化合物のAの側鎖中の任意のアミド基は、アミドバイオアイソスターで置換されてもよい。

2. 表1～8の実施例1～152から選ばれる、DP-IV媒介過程のインヒビター。

3. DP-IV媒介過程を抑制する為の薬剤の調製の為の請求項1又は2の化合物の使用。

4. 請求項1又は2の化合物の、DP-IV抑制量を患者に投与する事から成る、

患者のDP-IV媒介過程による疾患を治療または予防する方法。

5. 請求項1又は2の化合物の、DP-IV抑制量を含む薬理学的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

酵素インヒビター背景

DP-IV (EC 3. 4. 14. 5) は、或る種のペプチドのN-末端からジペプチドを開裂するその能力によって、ネズミの腎臓で最初に同定された膜結合セリンプロテアーゼである (Hopsu-Havu, V.K. and Glenner, G.G., Histochemistry, 1966, 7, 197)。このジペプチドは、X-Pro または X-Ala (Xは任意のアミノ酸) でなければならない。X-プロリンは、X-Ala より効率よく開裂する。

DP-IVは、哺乳動物組織中に広く分布し、腎臓、腸上皮及び胎盤で大量に見出される (Yaron, A. and Naider, F., Critical Reviews in Biochem. Mol. Biol. 1993, 28(1), 31)。人間の免疫系では、この酵素は、酵素が、細胞表面抗原CD26と同義である事が示されているCD4<sup>+</sup> タイプの活性化T-リンパ球として、専ら表示される。

人間の生理学でのDP-IVの正確な役割は、完全に理解されていないが、最近の研究では、この酵素が、人間の生理学上並びに病態生理学上において主たる役割を明らかに有することが示された。例えば、

(a) 免疫応答: DP-IVの発現は、マイトジェン又は抗原刺激で、T-細胞で増加する (Mattern, T. et al., Scand. J. Immunol. 1991, 33, 737)。DP-IVのインヒビター及びDP-IVに対する抗体は、投与依存法では、マイトジェン及び抗原刺激されたT-細胞の増殖を抑制する (Schon, E. et al., Biol. Chem. Hopper-Seyler, 1991, 372, 305 及びその中の参考例)。

サイトカインの産生、IL-2 媒介細胞増殖及びB-細胞ヘルパー活性の様なT-リンパ球の様々な機能は、DP-IV活性に依存することが示されている (Schon, E. et al., Scand. J. Immunol. 1989, 29, 127)。最近、報告された (Flenke, G. R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 1556) ボロプロリン (boroproline) をベースとしたDP-IVインヒビターは、不安定にも拘わらず、マウスのCD4<sup>+</sup> T-ヘルパー細胞で、抗原誘発リンパ球増殖及びIL-2

産生を抑制するのに効果的であった。その様な硼酸インヒビターは、免疫チャレ

ンジで誘発される抗体産生のマウス起因抑制で、in vivo で有効であることが示された(Kubota, T. et al., Clin. Exp. Immunol. 1992, 89, 192)。その他の最近の論文では、免疫応答でのDP-IVの係わり合いを証明している(例えば、Tanaka, T. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. NY, 1993, 90, 4586; Hegen, M. et al., Cell Immun. 1993, 146, 249; Subramanyan, M. et al., J. Immunol. 1993, 150, 2544)。DP-IVの重要性は、膜内外ホスファターゼCD45に関するその細胞表面に対する幾人かの研究者によって示される(Torimoto, Y. et al., J. Immunol. 1991, 147, 2514)。CD45-DP-IVの結合は、DP-IV インヒビター又は非活性部位リガンドで、多分分裂される。CD45は、T-細胞を特徴付ける為の複合成分として知られる。

(b) 最近、パリのパスツールインスティテュートから発行された新聞(及び、その後に、the 8th Cent. Gardes Meeting, Pris, 25-27th October 1993, でのA. G. Hovanessian の講演)では、DP-IVが、CD4<sup>+</sup> T-細胞において、HIV-1 及びHIV-2 ウイルスの侵入及び感染にとって必須であった事を報告している。フランスのグループは、DP-IVが、そのウイルスのgp120 エンベロープグリコプロテインのV3ループと相互反応し、開裂したことを報告している。彼らは、又、DP-IVに対するインヒビター又は抗体は、ウイルスの細胞内への侵入を防止した事を報告している。HIV-1 に感染した個人由来のT-細胞では、CD26発現の選択的減少が存在すること(Valle-Blazquez, M. et al., J. Immunol. 1992, 149, 3073)、及びHIV-1 Tat タンパク質は、DP-IVに結合すること(Subramanyam, M. et al., J. Immunol. 1993, 150, 2544)は、以前に知られていた。

(c) 最近、肺内皮のDP-IVが、肺転移性ラットの乳及び前立腺癌細胞に対する接着分子であることが示された(Johnson, R. C. et al., J. Cell. Biol. 1993, 121, 1423)。DP-IVは、フィブロネクチンに結合することが知られており、幾つかの転移性腫瘍細胞は、その表面上に、大量のフィブロネクチンを運ぶことが知られている。

(d) DP-IVは、T-細胞の表面で、酵素アデノシンデアミナーゼ(ADA)と結合することが示されている(Kameoka, J. et al., Science, 1993, 261, 466)。

ADA 不足は、人間においては、重症複合型免疫不全(severe combined immunodeficiency disease)(SCID)の原因となる。このADA-CD26相互反応は、SCIDの病態生理学へのクローを用意するかも知れない。

(e) 高水準のDP-IVの発現は、乾癬、慢性関節リウマチ(RA)及び偏平苔癬患者の人間の皮膚の線維芽細胞において見出されている(raynaud, F. et al., J. Cell. Physiol. 1992, 151, 378)。

(f) 高いDP-IV活性は、良性の前立腺肥大の患者及び前立腺(prostatosome)の組織ホモジェネートにおいて見出されている(Vanhoof, G. et al., Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1992, 30, 333)。

(g) DP-IVは、N-末端の終わりから2番目にプロリン又はアラニンを持つ循環ペプチド、例えば、物質P、成長ホルモン放出因子及びグルカゴン/血管作用性腸管ポリペプチドファミリーのメンバーの分解及び不活性化に対して応答可能であることが示されている (Menthein, R. et al., Eur. J. Biochem. 1993, 214, 829)。

(h) 高いレベルのDP-IVは、歯根膜炎患者の歯肉において観察されている(Cox, S. W. et al., Arch. Oral. Biol. 1992, 37, 167)。

(i) 様々な病理学的条件での高い(或いは時に低い)レベルのDP-IVについて、その他多数の報告も存在する。

上記から、当然、DP-IVの有力なインヒビターは、人間の病気の治療用薬剤として有用であることになる。その様なインヒビターは、

(a) 例えば、組織移植における免疫抑制剤；例えば、炎症腸病、多発硬化症、RAの様な様々な自己免疫症でのサイトカイン放出抑制剤、

(b) T-細胞へのHIVの侵入防止、それによる、AIDSの予防及び治療に有用な薬剤、

(c) 転移防止、特に乳及び前立腺腫瘍の肺への転移を防止する為の薬剤、

(d) 皮膚病、例えば乾癬、偏平苔癬治療剤、

(e) 精子の運動性を抑制する、従って雄の避妊薬として作用する薬剤、

(f) 良性の前立腺肥大に有益な薬剤、

として有用である。

### DP-IVのインヒビター

これまでに報告されたDP-IV酵素活性の唯一の競合インヒビターは、上述の不安定な硼酸( $t_{1/2}$  pH7で30-90分)であり、(Bachovchin et al., WO91/16339,

1991年10月) DP-IVに対してナノメートル範囲の $K_i$ 値を有し、単純なアミノ酸ピロリジド又はチアゾリド(Neubert et al., DD 296075 A5, 1991年11月)で、単に穏やかな効能( $K_i > 0.1 \mu\text{M}$ )を有する。同じドイツ特許でクレームされているアミノ-アシルプロリンアルデヒドは、アルデヒド機能を持つN-末端アミノ基のたやすい分子内縮合によっては合成できない。

ここに、本発明者は、化学的に安定な( $t_{1/2} > 24$ 時間)、DP-IVの、良く効く競合的インヒビター( $10^{-6} \sim 10^{-10}$ の範囲の $K_i$ 値を持つ)を開示する。それらは、3つの広いグループの化合物に分けられる(グループI、II及びIII)。

### グループI

これらは、DP-IVの活性部位にしっかりと結合し、DP-IVの表面に結合可能な任意の修飾リガンドの付着の妨害なしに、その蛋白質加水分解活性を抑制する様に設計された分子である。グループIの化合物は、免疫抑制剤；抗-HIV感染性剤；活性化T-細胞からの、ある種のサイトカイン(例えば、IL-2、IL-6、 $\gamma$ -INF)の放出を抑制する為の薬剤として有用である。最初に参照された硼酸及びピロリジドは、この範疇に入る。

### グループII

これらは、グループIの化合物から展開される。然しながら、これらは、一般構造において、Aで定義されるアミノ酸の側鎖に長鎖の拡張部分を含む。得られる化合物は、DP-IVの活性部位にしっかりと結合するが、長鎖の拡張部分は、酵素活性部位から突き出て、DP-IVの表面に結合可能な任意の他のリガンドの付着を防ぐ働きをする。この化合物は、グループIの化合物と同じ用途を有するが、更に、DP-IVと、(i) CD45 (ii) HIV-1のgp120 V

3グループ(iii)腫瘍細胞表面フィブロネクチン(iv)T-細胞活性化にと

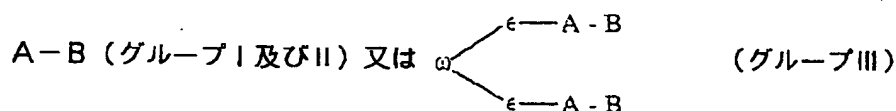


って重要な任意の他のリガンドとの相互反応、T-細胞中へのウイルスの侵入又は腫瘍細胞癒着をブロックすることが出来る。

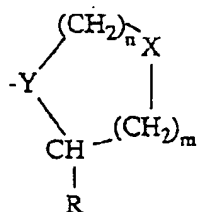
### グループ I I I

このグループは、新規な二量体から成り、DP-IVのインヒビターに関わる2つの活性部位は、長鎖による一般構造で、Aで表示されるそれらのアミノ酸残基の側鎖を介して結合される。これらの二量体は、同時に、DP-IVの2分子を抑制出来、DP-IVの表面に結合する修飾リガンドを防止する。これらの二量体は、グループ I I の化合物と同じ用途を有するが、一層効果的である。

本発明は、DP-IV媒介過程のインヒビターを提供するもので、インヒビターは、次の一般式を有する。



ここで、Bは、



であり、 $n=1$ 又は $2$ ； $m=0, 1$ 又は $2$ ； $X=\text{CH}_2, \text{O}, \text{S}, \text{SO}, \text{SO}_2, \text{NH}$ 又は $\text{NR}_1$ で、 $R_1$ は、低級アルキル( $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ )；

Aは、Yに結合する；

$-\text{Y} = -\text{N}, -\text{CH}$ 、又は $=\text{C}$ (Aの $-\text{CO}$ 基が $-\text{CH} =$ 又は $-\text{CF} =$ で置き換えられる時)；

$\text{R} = \text{H}, \text{CN}, \text{CHO}, \text{B}(\text{OH})_2, \text{C} \equiv \text{C}-\text{R}_7$ 、又は $\text{CH}=\text{N}-\text{R}_8$ ；

$\text{R}_7 = \text{H}, \text{F}$ 、低級アルキル( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ )、 $\text{CN}, \text{NO}_2, \text{OR}_9, \text{CO}_2\text{R}_9$ 、又は $\text{COR}_9$ ；

$\text{R}_8 = \text{Ph}, \text{OH}, \text{OR}_9, \text{OCOR}_9$ 又は $\text{OBn}$ ；

$\text{R}_9 =$ 低級アルキル( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ )；及び、 $\omega$ 又は両 $\epsilon$ の何れかは存在しなくてもよい。

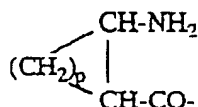
Aの構造は、部位BのRの性質及び、得られる化合物が属するグループの性質に依存する。

グループIの化合物(a) R=H

Aは、環状脂肪族側鎖（例えば、 $C_4 \sim C_{10}$ 、単環又は二環）を持つ $\alpha$ -アミノ酸から誘導される $\alpha$ -アミノアシル基で、環状脂肪族側鎖の環は、一種以上のヘテロ原子、例えばL-シクロヘキシルグリシン、L-シクロペンチルグリシン、L-デカヒドロナフチルグリシン、L-ピペリジルグリシンを含んでもよい。

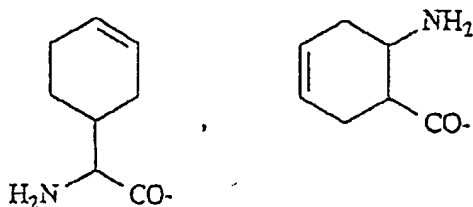
又は、

Aは、次の一般式の $\beta$ -アミノアシル基である。



ここで、 $p = 1 \sim 6$ 、環は、 $\text{CH}_2$ 単位を置換する一種以上のヘテロ原子を含んでもよい。

上記(a)の $\alpha$ 及び $\beta$ -アミノアシル基は、共にその環に或る種の不飽和、例えば、



を含んでもよく、又一種以上のヘテロ原子を含んでもよい。

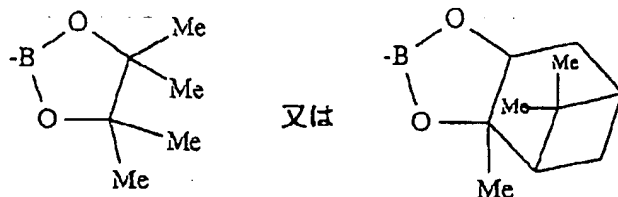
(b)  $R = \text{CN}$  ;  $\text{C} \equiv \text{C} - \text{R}_1$  又は  $\text{CH} = \text{N} - \text{R}_2$ 

Aは、上記(a)で定義されたものと同様であるが、更に、親脂性側鎖、例えば、Ileを持つ任意のL- $\alpha$ -アミノ酸から誘導されてもよい。

(c)  $R = \text{CHO}$  又は  $\text{B}(\text{OH})_2$ 

Aは、上記(a)で定義された $\beta$ -アミノアシル基である。得られるA-B化合物は、穏やかな分子内環化を受ける同じタイプの $\alpha$ -アミノアシル誘導体とは違い、安定である。化合物(c)で、 $\text{B}(\text{OH})_2$ は、硼酸エステルと

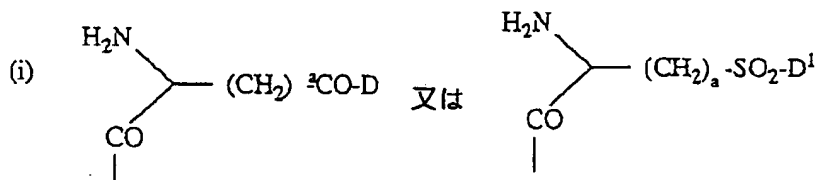
して存在してもよい。例えば、



これらは、水中において不安定であり、遊離の硼酸を与える。

### グループ I I の化合物

ここで、 $R=H$ 、 $CN$ 、 $C\equiv C-R_7$  又は  $CH=N-R_8$ 、 $A$  は  $\alpha$ -アミノ酸誘導体で、その側鎖は官能基を含み、官能基は、種々の基  $R_3$  において、長鎖末端を造るために誘導される。 $A$  は、次の 3 つのタイプの構造であってもよい。



ここで、 $a=1\sim 5$ ； $D=G-(CH_2)_b-(R_4)_q-R_3$ ； $G=O$ 、 $NH$  又は  $NMe$ ；

$b=0\sim 12$ ； $q=0\sim 5$ ； $D'$  は、 $G\neq O$  の場合の  $D$ ；

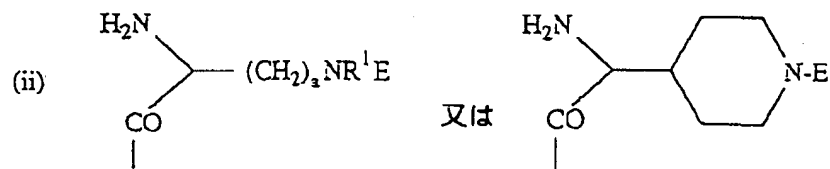
$R_4=Z-NH-(CH_2)_c-$  又は  $NH-Z-(CH_2)_c-$  で、 $c=1\sim 12$ 、 $Z=CO$ 、 $CH_2$  又は  $SO_2$ ；

$R_3=CO_2H$  又はそのエステル [ (例えば、任意の低級アルキル、フルオロアルキル又はシクロアルキル ( $C_1\sim C_8$ )、又は芳香族又はヘテロ芳香族 (5 又は 6 員環、単環又は二環) エステル] ；  $CONH_2$ ； $CONHNR_5R_6$ ； $CONHNR_5R_6$ ； $PO_3H$  (又は、例えば  $CO_2H$  について定義された様なそのエステル) ；  $SO_3H$ ； $SO_2NH_2$ ； $SO_2NR_5R_6$ ； $OH$ ； $OR_5$ ；アリール又は、ヘテロアリール (5 又は 6 員環、単環又は二環) [  $F$ 、 $Cl$ 、 $I$ 、 $Br$ 、 $O$ 、 $H$ 、 $OR_5$ 、 $NO_2$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NR_5R_6$ 、 $NH_2$ 、 $NR_5R_6$ 、 $CO_2R_5$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $CONH_2$ 、 $CONR_5R_6$ 、 $NHCO_2R_5$ 、 $CH(:NR_5)NR_5R_6$ 、 $NH-CH(:NR_5)NR_5R_6$  及び  $R_5$  から選ばれた置換基を持つ置換アリール又はヘテロアリールを含む] ；  $NH_2$ ； $NR_5R_6$ ； $NHCO_2R$

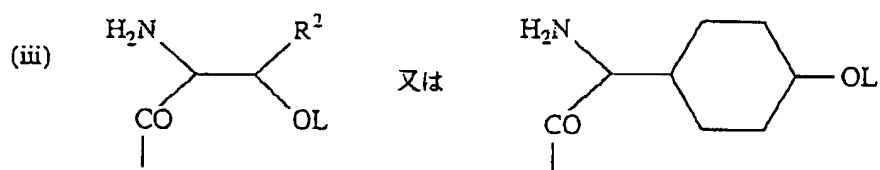
$_5$ ;  $\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ;  $\text{NHCOR}_5$ ;  $\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_5$ ;  $\text{NH}-\text{CH}(:\text{NR}_5)$   
 $\text{NR}_5\text{R}_6$ ;  $\text{NHCONR}_5\text{R}_6$ ; 糖 (エーテル又はグリコシド結合を介して結合されていてもよい);

CO-アミノ糖 ( $-\text{NH}_2$ を介して結合される)、例えばグルコサミン又はガラクトサミン;  $\text{NHCO}$ -アミノ糖又は $\text{NHCS}$ -アミノ糖。

$\text{R}_3$ の上記定義で、「糖」とは、任意の炭水化物又はオリゴ糖類を意味し、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ は、独立に、 $\text{H}$ 及びアルキル、フルオロアルキル及びシクロアルキル基 (8原子までの)、アリール、ヘテロアリール及びアルキルヘテロアリール基 (11原子までの) から選ばれるか、又は $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ は、共に ( $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ ) の鎖を含む。



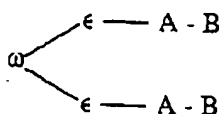
ここで、 $\text{R}^1=\text{H}$ 、 $\text{Me}$ ; 環は、また多数のヘテロ原子を含んでもよい;  $\text{E}=\text{J}-(\text{CH}_2)_b-(\text{R}_4)_q-\text{R}_3$ ;  $\text{J}=\text{CO}$ 、 $\text{CH}_2$ 又は $\text{SO}_2$ ;  $a$ 、 $b$ 、 $q$ 、 $\text{R}_3$ 及び $\text{R}_4$ は、(i)で定義されたものと同じである。



ここで、 $\text{R}^2=\text{H}$ 、 $\text{Me}$ ; 環は、一種以上のヘテロ原子を含んでもよい;  $\text{L}=(\text{CH}_2)_d-[\text{CO}]_r-(\text{CH}_2)_b-(\text{R}_4)_q-\text{R}_3$ 又は $(\text{CH}_2)_e-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_b-(\text{R}_4)_q-\text{R}_3$ ;  $r=0$ 又は $1$ ;  $d=0\sim 4$ ;  $e=2\sim 4$ ;  $b$ 、 $q$ 、 $\text{R}_3$ 及び $\text{R}_4$ は、(i)で定義されたものと同じである。

### グループIII

グループIIIの化合物は、次の一般式で定義される。

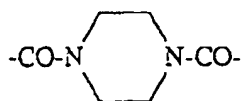


ここで、 $\omega = \text{CH}_2$ 、O、NH、CO、S、 $\text{SO}_2$ 、Ph又はNMe、及び独立に、 $\epsilon = \text{CH}_2$ 、O、NH、CO、S、 $\text{SO}_2$ 、Ph又はNMeである。

これらの化合物は、対称的二量体である。これらは、前に定義された様な任意のB構造を有してもよい。Aは、任意のグループII構造〔(i)、(ii)又は(iii)〕から選ばれてもよいが、この場合、それぞれのA残基中の末端基 $R^3$ は削除され、二量体の2つの半分を連結する配分された対称基〔 $\epsilon - \omega - \epsilon$ 〕で置き換えられる； $\omega$ は、存在しなくても良く、その場合、両 $\epsilon$ は、2つのA-B部位を結合する鎖を構築するために、共に結合する；別に、両 $\epsilon$ は、存在しなくても良く、その場合、 $\omega$ は、単独に2つのA-B部位に結合する。

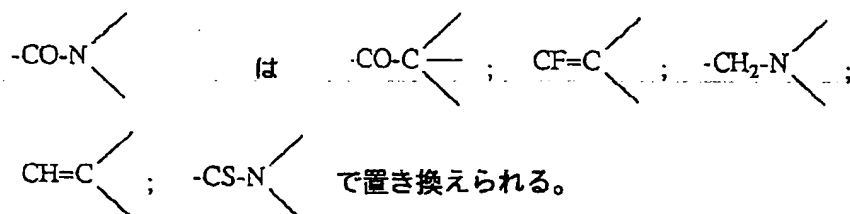
$\epsilon - \omega - \epsilon$ の構造は、勿論化学的に可能な、例えば、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ 、 $\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $\text{SO}_2-\text{NMe}-\text{SO}_2$ でなければならない、構造が、例えば $-\text{NH}-\text{NH}-\text{NH}-$ では在り得ないことは、当業者にとって自明のものである。特に可能な例は、表7で示される。

グループII及びIIIで記述された様な化合物では、長鎖中に存在する $-\text{CH}_2-$ 基は、既知のバイオアイソスター(bioisostere)、例えばDP-IVに対して抑制又は結合活性の影響を及ぼさないで、 $-\text{O}-$ で置き換えることが出来る。又、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ の様なグループ化が生起するならば、例えば、



で置き換える事が出来る。

更に、グループI、II及びIIIの化合物に対して、A及びBに結合している任意のアミド結合又はA（グループII及びIIIの）の側鎖中の任意のアミドは、アミドの既知のバイオアイソスター、例えば、



で置き換えてもよい。その様な置換についての例として表8を参照。

### 生化学

全ての化合物は、純粋な人間のDP-IV（デンマークのコペンハーゲンのM & Eから購入した）に対して、in vitroで試験した。DP-IVの抑制は、蛍光物質Ala-Pro-AFC( $K_m$  0.8  $\mu$ M)を使用して、各インヒビターに対して3つの濃度で決定した。一般的アッセイ（合計容量0.4 ml）は、ナトリウムヘベス83.3 mM、EDTA 1.67 mM、BSA 1.5 mg/ml、pH 7.8、DP-IV 25  $\mu$ U/ml、インヒビター（10 mMアセテート中、pH 4.0）を含んでいた。反応は、基体の添加によって開始し、読み取りは、7.5分間、395 nmの励起、450 nm発光で、30秒毎に行った。 $K_i$ 値は、ディクソンプロット(Dixon plot)を使用して決定した。

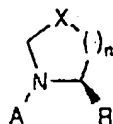
### 化学

合成された152例の化合物は、表1～8と、その後の図解と、異なる構造タイ

プの調製の為の実験的詳細によって示される。全ての最終生成物は、FAB質量分析法で特定され、逆転相HPLCで純粋に評価した。全ての中間体は、 $^1\text{H}$  NMRで特定した。

表9は、異なる構造タイプのインヒビターに対し決定されたDP-IVに対する、選択された $K_i$ 値を示す。

表1  
グループI(a)の実施例



No.	A	X	R	n	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
1		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	196.2	197.2
2		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	210.2	211.2
3		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	184.2	185.2
4		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	208.2	209.2
5 <i>cis</i>		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	196.1	197.2

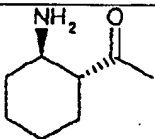
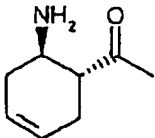
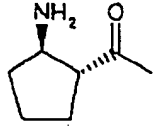
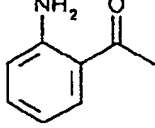
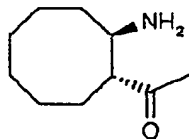
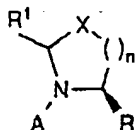
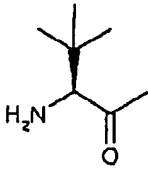
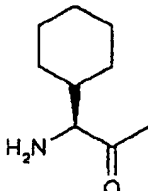
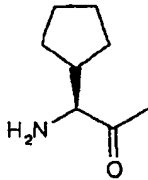
No.	A	X	R	n	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
6 <i>trans</i>		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	196.1	197.2
7 <i>trans</i>		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	194.1	195.2
8 <i>trans</i>		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	182.1	183.2
9		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	190.1	191.2
10 <i>trans</i>		CH <sub>2</sub>	H	1	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	224.2	225.2

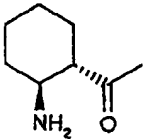
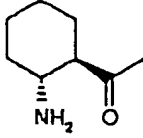
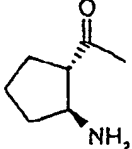
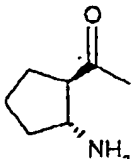
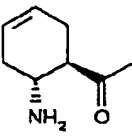
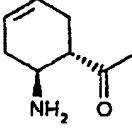


表2  
グループI(b)の実施例



No.	A	X	n	R¹	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H]⁺
11	H-Ile	CH₂	1	H	CN	C₁₁H₁₉N₃O	209.3	210.2
12	H-Lys(Z)	CH₂	1	H	CN	C₁₉H₂₆N₄O₃	358.2	359.2
13	H-Pro	CH₂	1	H	CN	C₁₀H₁₅N₃O	193.1	194.1
14		CH₂	1	H	CN	C₉H₁₃N₃OS	211.1	212.2
15		CH₂	1	H	CN	C₉H₁₃N₃OS	211.1	212.2
16		CH₂	1	H	CN	C₁₃H₂₁N₃O	235.2	236.3
17		CH₂	1	H	CN	C₁₂H₁₉N₃O	221.2	222.2

No.	A	X	n	R <sup>1</sup>	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
18		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	209.2	210.2
19	H-Ile	S	1	H	CN	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	227.1	228.1
20	H-Ile	S	1	CN	H	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	227.1	228.1
21		S	1	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	253.1	254.1
22	H-Lys(Z)	S	1	H	CN	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	376.2	377.2
23		S	1	H	CN	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	239.1	240.2
24	H-Ile	O	1	H	CN	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	211.1	212.2
25	H-Ile	CH <sub>2</sub>	2	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	223.2	224.2
26	H-Ile	S	2	H	CN	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	241.1	242.1
27	H-Ile	SO <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	259.1	260.1
28	H-Ile	S <sup>+</sup> ... O <sup>-</sup>	1	H	CN	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	243.1	244.1
29	H-Ile	S <sup>+</sup> ... O <sup>-</sup>	1	H	CN	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	243.1	244.2

No.	A	X	n	R <sup>1</sup>	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
30		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	221.2	222.2
31		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	221.2	222.2
32		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	207.2	208.2
33		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	207.2	208.2
34		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	219.1	220.1
35		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	219.1	220.1

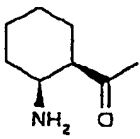
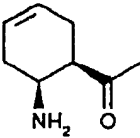
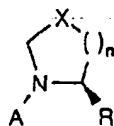
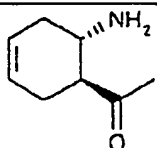
No.	A	X	n	R <sup>1</sup>	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
36		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	221.2	222.2
37		CH <sub>2</sub>	1	H	CN	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	219.1	220.1

表3  
グループI(c)の実施例



No.	A	X	R	n	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
38		CH <sub>2</sub>	CHO	1	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	224.2	225.2
39		CH <sub>2</sub>	CHO	1	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	210.2	211.2
40		CH <sub>2</sub>	CHO	1	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	210.2	211.2
41		CH <sub>2</sub>	B <sup>+</sup>	1	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	360.3	361.3
42		CH <sub>2</sub>	B <sup>+</sup>	1	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	374.3	375.1
43		CH <sub>2</sub>	B <sup>+</sup>	1	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	374.3	375.1
44		CH <sub>2</sub>	B <sup>+</sup>	1	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	372.3	373.3

No.	A	X	R	n	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
45		CH <sub>2</sub>	B <sup>*</sup>	1	C <sub>21</sub> H <sub>33</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	372.3	373.3

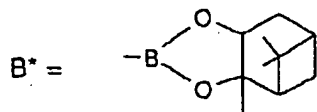
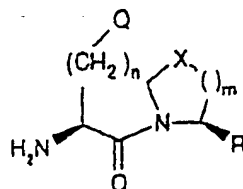


表4  
グループII(i)の実施例



No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
46	1	-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	333.2	334.2
47	1	-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	243.1	244.2
48	1	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	271.2	272.2
49	1	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	347.2	348.2
50	1	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	257.1	258.2
51	1	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	389.3	390.3
52	1	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	299.2	300.2
53	1	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	361.2	362.2
54	2	-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	347.2	348.2
55	2	-CONHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	257.1	258.1
56	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	361.2	362.3
57	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	375.2	376.3
58	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	285.2	286.2

No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
59	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	403.3	404.3
60	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	313.2	314.2
61	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	271.2	272.2
62	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>24</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	431.3	432.4
63	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	341.3	342.5
64	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	531.3	532.3
65	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	530.4	531.2
66	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	440.3	441.3
67	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>20</sub> H <sub>39</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	397.3	398.3
68	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>28</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	487.3	488.4
69	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	397.3	398.3
70	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	417.3	418.3
71	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	327.2	328.2
72	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	394.2	395.3



No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
73	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- CH <sub>2</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> F <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	494.2	495.2
74	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	412.3	413.2
75	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	430.3	431.2
76	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	444.3	445.2
77	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CON- ( <sup>n</sup> Bu) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>23</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	424.3	425.3
78	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CON- ( <sup>n</sup> Hx) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>27</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	480.4	481.4
79	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	402.3	403.4
80	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	389.2	390.3
81	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	299.2	300.3
82	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>17</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	340.3	341.3
83	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	299.2	300.3
84	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO-1-Pip	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	380.3	381.4
85	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	312.2	313.3

No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
86	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>25</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	452.4	453.5
87	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	410.3	411.4
88	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- CH <sub>2</sub> Ch	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	408.3	409.4
89	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>26</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	503.3	504.4
90	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>18</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	369.3	370.3
91	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Gua	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>19</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	411.3	412.4
92	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- Ph(4-SO <sub>3</sub> H)	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	468.2	469.2
93	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH-4- Pip(1-Bn)	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>27</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	485.3	486.3
94	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CONH- 4-Pip	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	395.3	396.3
95	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> N(Z)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>32</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	595.3	596.3
96	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	327.2	328.2

No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
97	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	CN	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	428.3	429.3
98	3	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	544.4	545.2
99	3	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>23</sub> H <sub>42</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	454.3	455.3
100	3	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	417.3	418.2
101	3	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	327.2	328.2
102	2	-SO <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>14</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	349.2	350.2
103	2	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> NH-G <sup>+</sup>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>24</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	547.4	548.5

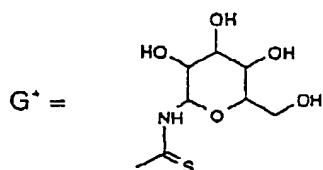
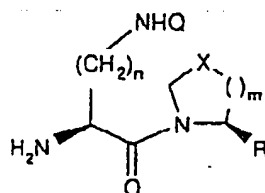


表5  
グループII(ii)の実施例

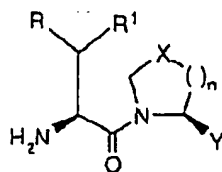


No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
104	1	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	313.2	314.3
105	1	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	403.3	404.3
106	3	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	313.2	314.3
107	3	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	327.2	328.3
108	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	312.3	313.3
109	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	284.2	285.2
110	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> Pfp	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	514.2	515.2
111	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCOPfp	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	478.2	479.2
112	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHSO <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	430.2	431.3
113	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NHCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>37</sub> H <sub>63</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	657.5	658.6
114	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH- CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>29</sub> H <sub>57</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	523.4	524.4

No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
115	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>36</sub> H <sub>60</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	672.5	673.6
116	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>28</sub> H <sub>54</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	538.4	539.4
117	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	313.2	314.3
118	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	403.3	404.3
119	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	326.3	327.3
120	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	340.3	341.3
121	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> Me	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>28</sub> H <sub>55</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	465.4	466.4
122	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -Gua	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	368.3	369.3
123	4	-SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	375.3	376.3
124	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>44</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	396.4	397.4
125	4	-COCH <sub>2</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	390.2	391.3
126	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	404.2	405.3
127	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	418.3	419.3
128	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	256.2	257.2

No.	n	Q	X	m	R	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
129	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHZ	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	446.3	447.4
130	4	-COCH <sub>2</sub> -Gua	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	298.2	299.3
131	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	270.2	271.3
132	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Gua	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	312.2	313.3
133	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Gua	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	326.3	327.3
134	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -Gua	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	354.3	355.3
135	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	CN	C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	351.3	352.4
136	4	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1	CN	C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	365.3	366.3

表 6  
グループ II (iii) の実施例



No.	R	R <sup>1</sup>	X	n	Y	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
137	H	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	329.2	330.3
138	H	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	419.3	420.3
139	H	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	405.2	406.3
140	H	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	315.2	316.3
141	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	186.1	187.2
142	CH <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	200.1	201.2
143	CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	256.2	257.3
144	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	433.3	434.3
145	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> - CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	343.2	344.3

No.	R	R <sup>1</sup>	X	n	Y	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
146	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> · CO <sub>2</sub> Bn	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	419.2	420.3
147	CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> · CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub>	1	H	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	329.2	330.3

表7  
グループIIIの実施例

No.	Structure	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
148		C <sub>32</sub> H <sub>54</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	614.4	615.4



表 8  
アミド結合バイオアイソスターを含む化合物 A-B の特定例

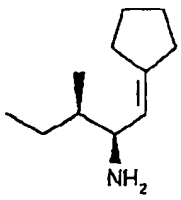
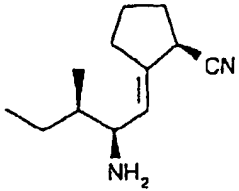
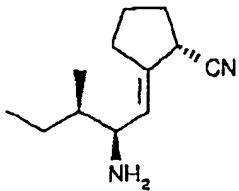
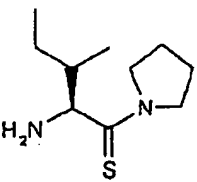
No.	A-B	式	分子量 (計算値)	FAB質量分 析法[M+H] <sup>+</sup>
149		$C_{11}H_{21}N$	167.2	168.2
150		$C_{12}H_{20}N_2$	192.2	193.2
151		$C_{12}H_{20}N_2$	192.2	193.2
152		$C_{10}H_{20}N_2S$	200.1	201.2

表9  
DP-IVに対する選択 $K_i$ 値

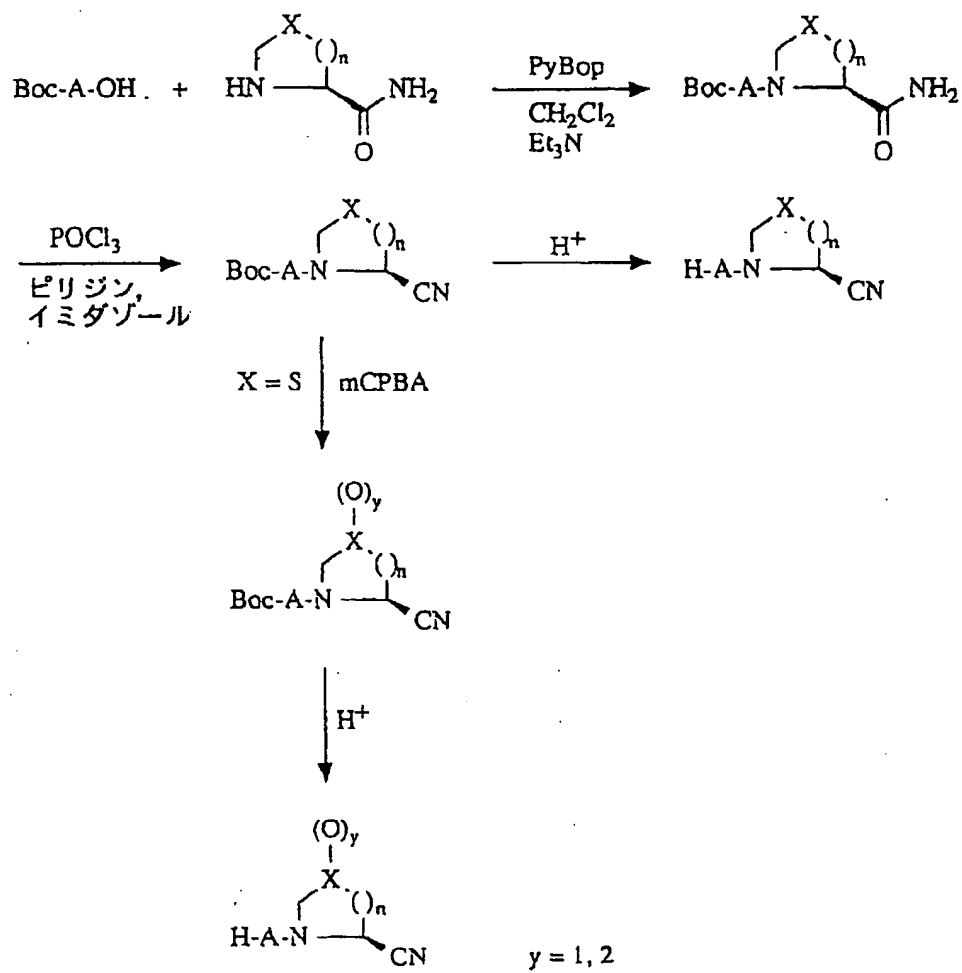
No.	$K_i$ (M)
2	$6.4 \times 10^{-8}$
7	$7.6 \times 10^{-6}$
11	$2.2 \times 10^{-9}$
20	$1.7 \times 10^{-9}$
23	$5.0 \times 10^{-10}$
35	$3.7 \times 10^{-8}$
38	$9.8 \times 10^{-9}$
44	$2.0 \times 10^{-9}$
59	$1.5 \times 10^{-7}$
66	$1.8 \times 10^{-7}$
97	$5.0 \times 10^{-10}$
110	$2.5 \times 10^{-7}$
136	$1.7 \times 10^{-8}$
143	$9.4 \times 10^{-7}$
150	$1.7 \times 10^{-6}$

全クラスの化合物の一般的調整法の図解表示

表1 化合物はシェーン等(E. Schon et al., Biol Chem. Hoppe-Seyler, 1991, 372, 305-311)により記述された一般的ルートの適用で造ることができる。

表2

(a) R: -CN



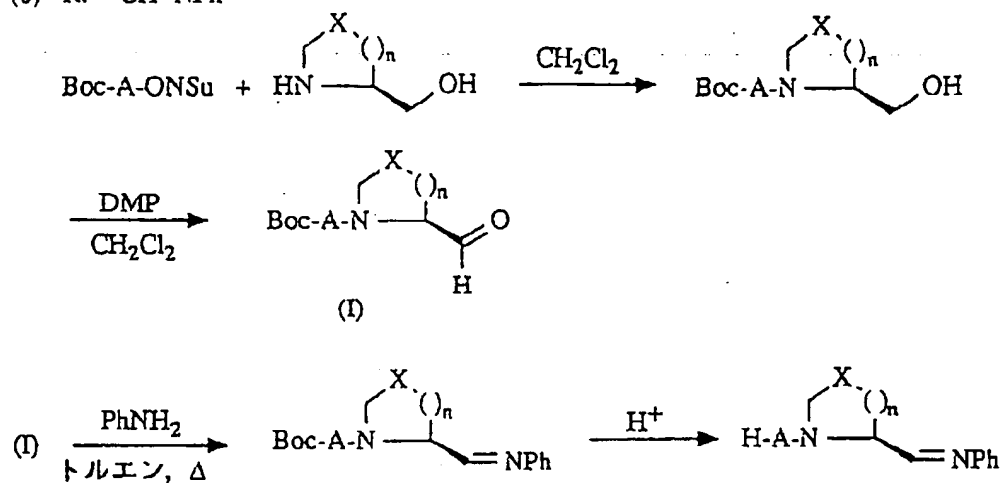
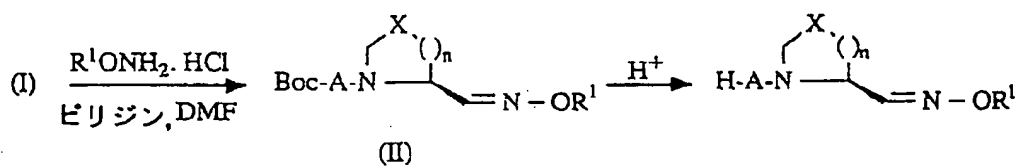
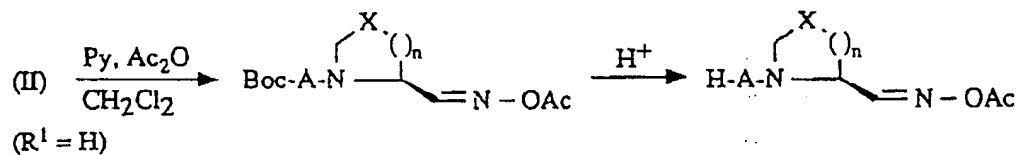
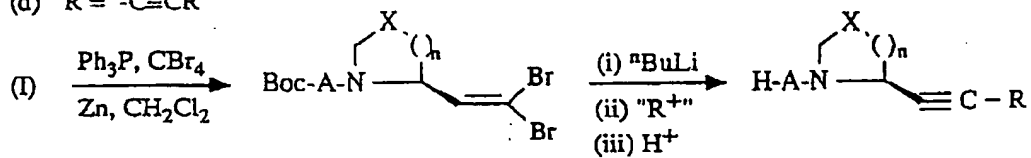
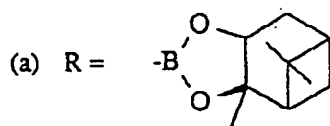
(b) R:  $-\text{CH}=\text{NPh}$ (c) R:  $\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^1$ For  $\text{R}^1 = -\text{Ac}$ (d) R:  $-\text{C}\equiv\text{CR}$ 

表3



バチヨブチン等 ( W.W. Bachovchin et al.,  
*J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 3738-3743.) の方法で調整した。

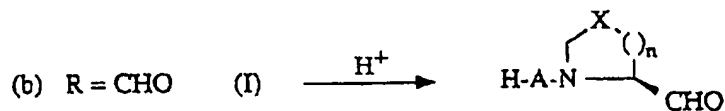
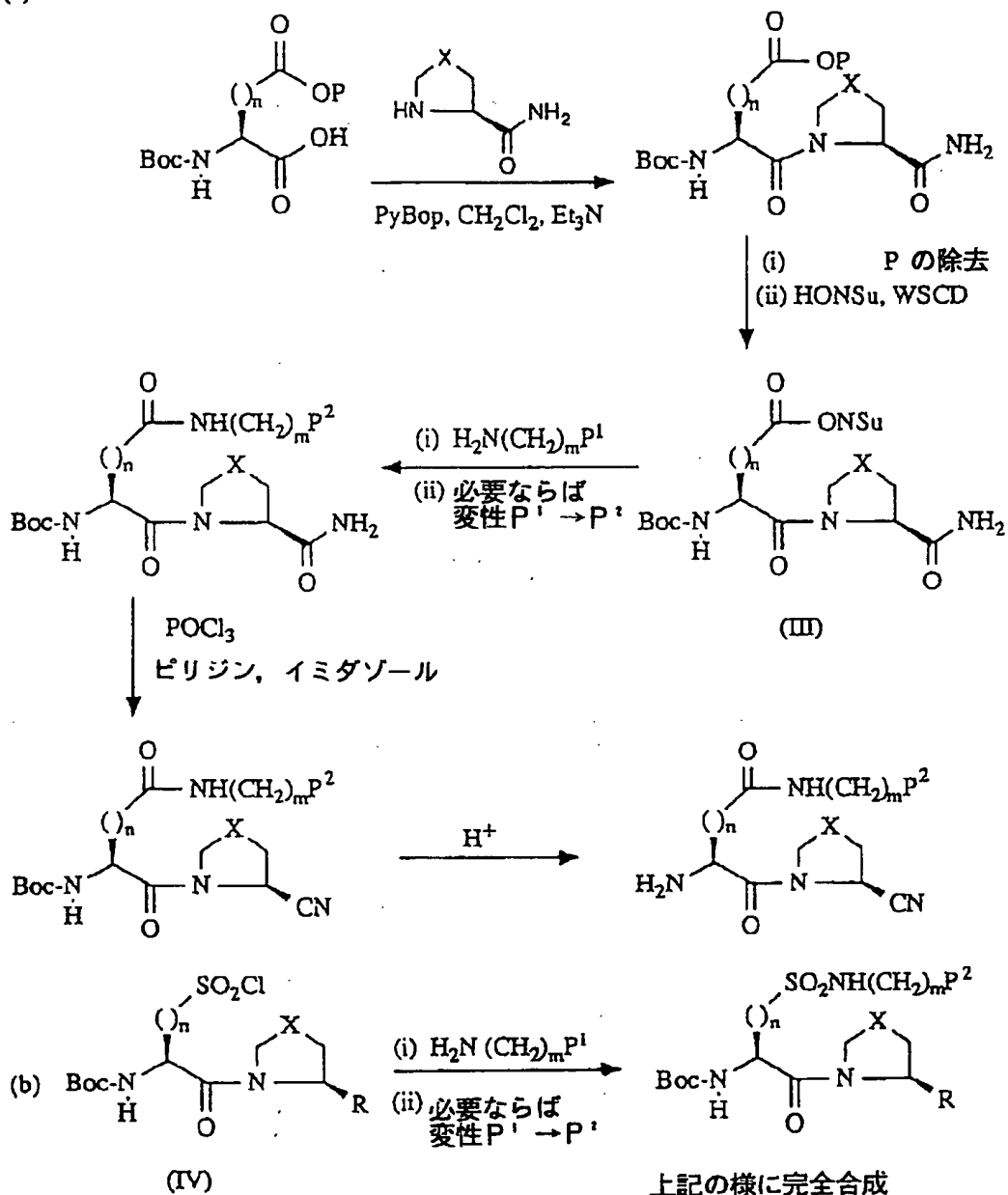


表4 (W, P=保護基; P', P''=相当する表で開示されたものと同じ基)

(a) R = CN



(IV)は、ルイー等(G. Luisi et al., Tet. Lett., 1993, 34, 2391-2392.)の方法を経て調整した。

(c) R=Hでは、表1の例に述べられている様に上記方法を変更。

表 5

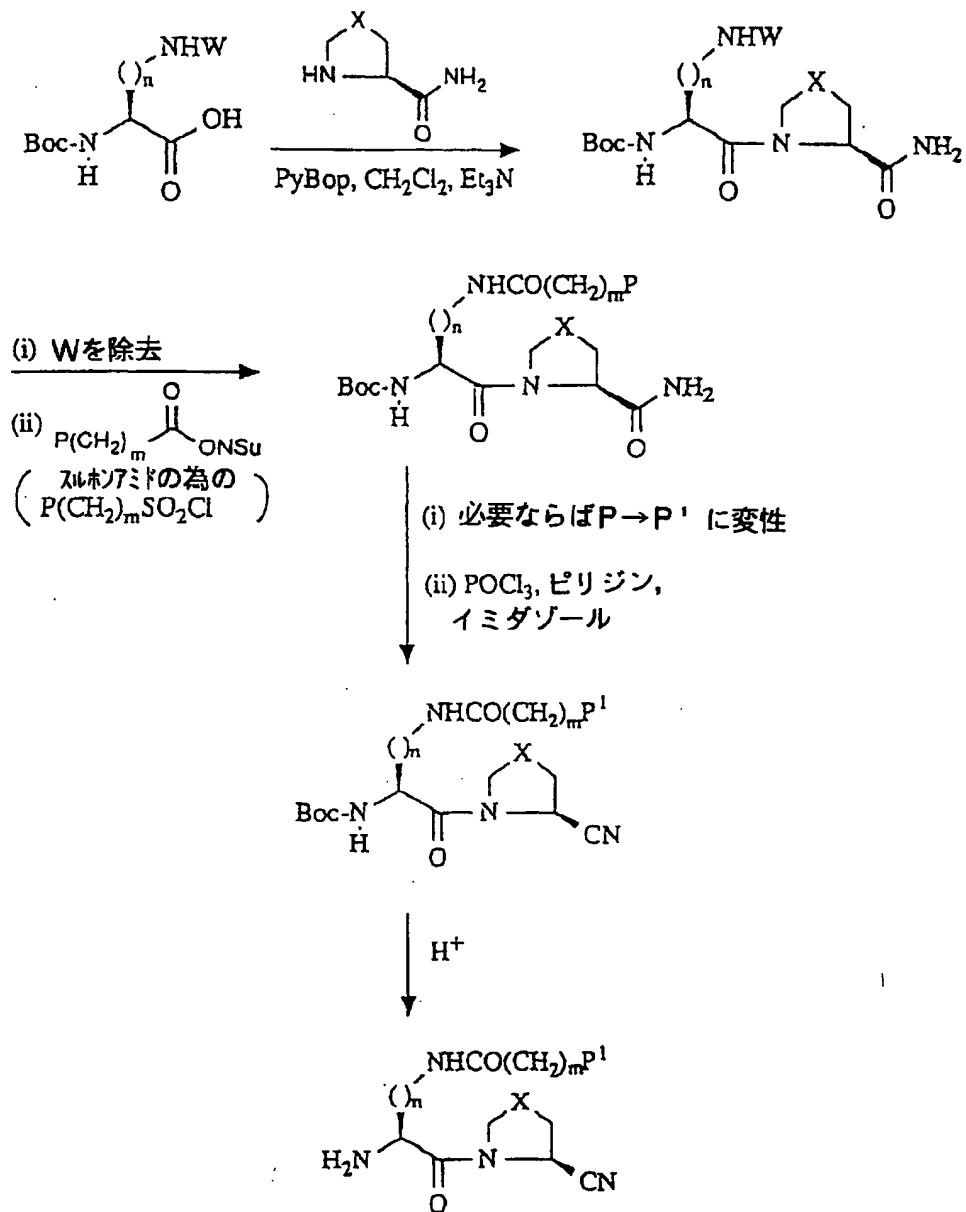
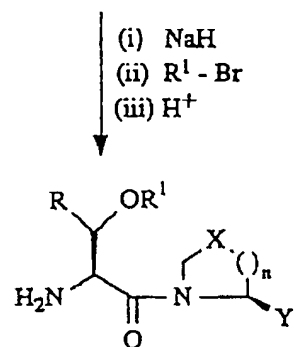
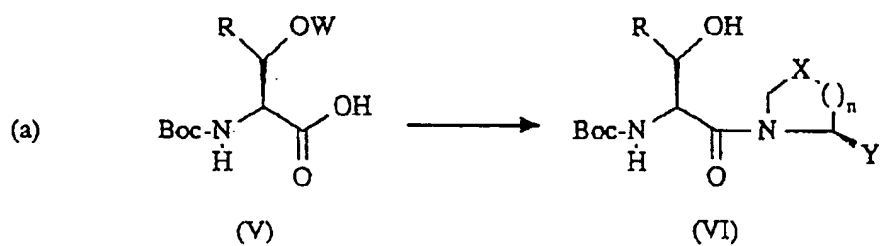
(a)  $R = \text{CN}$ (b)  $R = \text{H}$ では、表1の例に述べられている様に上記方法を変更。

表6

(V) から (VI) の調整には、表5の例で開示の方法を使用



Y = H, CN, -C=NPh,  
-C=NOR<sup>1</sup>, -C≡CR<sup>2</sup>

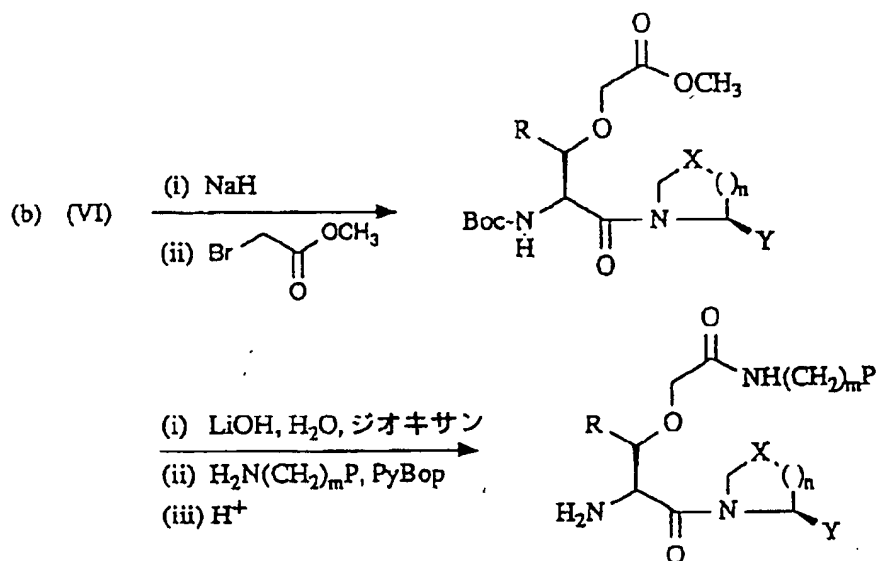


表7

上記図解に類似の、標準カップリング、脱水及び脱保護順序

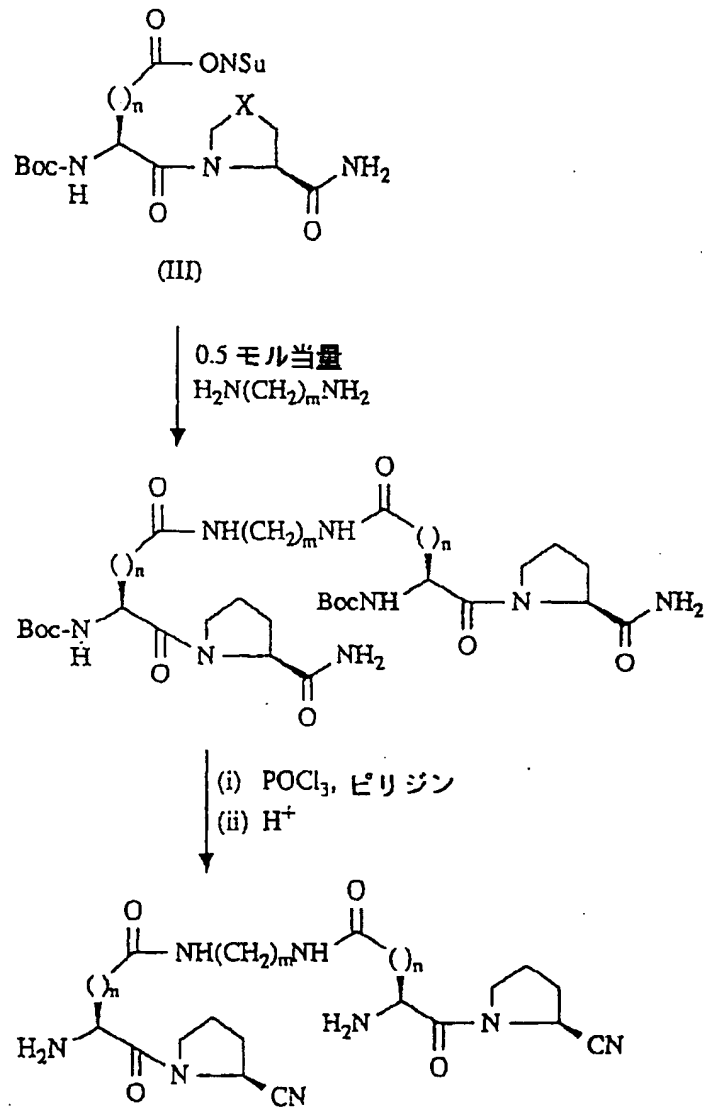
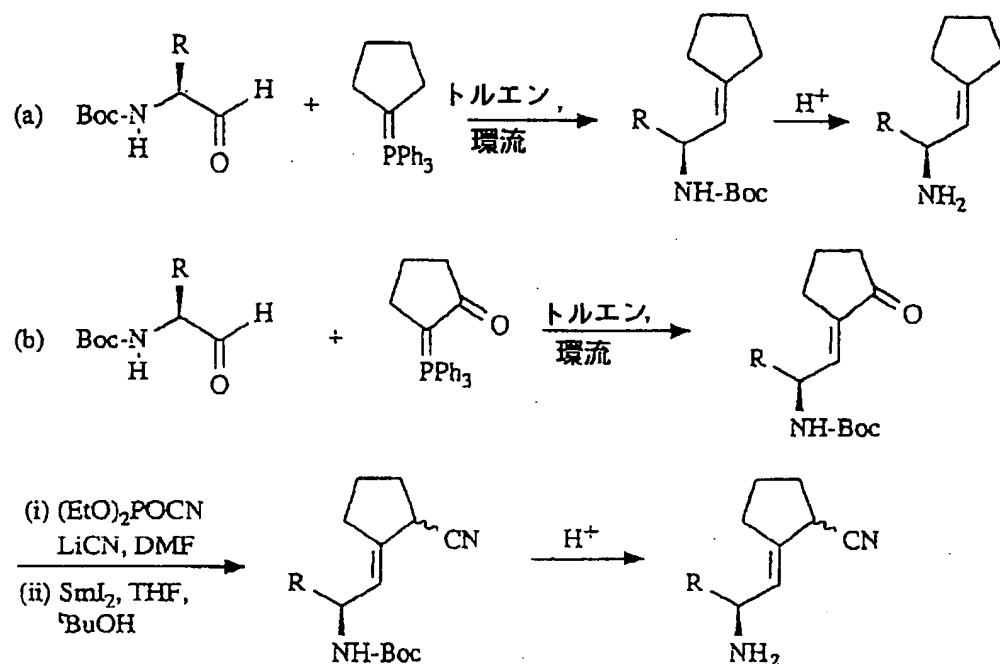




表 8

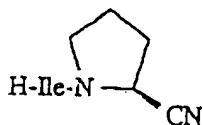


チオアミドは、クラウセン等(K. Clausen et al. Tetrahedron, 1981, 37 3635-3639)により記述された方法で調製した。他のアミドバイオアイソスターは、先行文献から調製出来る(A. F. Spatola in "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins", Vol. III. B. Weinstein Ed., Marcel Dekker, New York, 1983, p. 267)。

#### 特定の実施例の為の実験的詳細

##### 実施例 1

##### 2-(S)-シアノー-1-イソロイシルピロリジン (11)



ジイソプロピルエチルアミンを、乾燥  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $15 \text{ cm}^3$ ) 中の  $\text{H-Pro NH}_2 \cdot \text{HCl}$  ( $225 \text{ mg}$ ,  $1.50 \text{ mmol}$ ) の溶液に添加し、pHを9に調整した。BocIleONSuを、一滴添加し、混合物を16時間、窒素雰囲気下で攪拌し

た。溶媒を、蒸発させ、残渣を通常の方法で処理した。即ち、残渣を、酢酸エチル ( $60\text{ cm}^3$ ) と  $0.3\text{ N KHSO}_4$  溶液 ( $10\text{ cm}^3$ ) の間で分離した。有機層を、更に飽和  $\text{NaCHO}_3$  溶液 ( $10\text{ cm}^3$ )、水 ( $10\text{ cm}^3$ )、及びブライン ( $5\text{ cm}^3$ ) で洗浄した。溶液を、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、減圧下で蒸発させた。

粗生成物を、シリカゲルの短いプラグに通し、ヘキサン：酢酸エチル ( $10 : 90 \sim 0 : 100$ ) で溶出し、無色の発泡体として、 $301\text{ mg}$  ( $92\%$ ) の  $\text{BoclleProNH}_2$  を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 6.90 (1H, br.s); 5.51 (1H, br.s); 5.18 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ); 4.62 (1H, dd,  $J = 2.6, 7.0\text{ Hz}$ ); 4.29 (1H, dd,  $J = 8.4, 9.2\text{ Hz}$ ); 3.79 - 3.58 (2H, m); 2.36 (1H, m); 2.09 - 1.57 (5H, m); 1.43 (9H, s); 1.17 (1H, m); 0.95 (3H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ); 0.90 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ).

イミダゾール ( $84\text{ mg}$ 、 $1.24\text{ ミリモル}$ ) を、乾燥ピリジン ( $10\text{ cm}^3$ ) 中の  $\text{BoclleProNH}_2$  の溶液に、窒素雰囲気下で添加した。溶液を、 $\text{POCl}_3$  ( $0.25\text{ cm}^3$ 、 $2.48\text{ ミリモル}$ ) の滴加前に、 $-35\text{ }^\circ\text{C}$  まで冷却した。反応を、 $-30\text{ }^\circ\text{C} \sim -20\text{ }^\circ\text{C}$  で、60分間行った。次いで溶液を蒸発させ、粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) に掛け、無色の油状物として、 $180\text{ mg}$  ( $94\%$ ) の 2-(S)-シアノ-1-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)イソロイシル]ピロリジンを得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 5.14 (1H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ); 4.80 (1H, dd,  $J = 2.6, 7.1\text{ Hz}$ ); 4.22 (1H, dd,  $J = 7.9, 9.1\text{ Hz}$ ); 3.81 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.30 - 2.12 (4H, m); 1.75 (1H, m); 1.60 (1H, m); 1.42 (9H, s); 1.19 (1H, m); 0.97 (3H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ); 0.91 (3H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 171.7, 155.6, 118.0, 79.6, 56.0, 46.5, 46.0, 37.8, 29.6, 28.1, 25.0, 24.2, 15.2, 10.9.

脱保護は、60分間、トリフロロ酢酸と共に、攪拌しながら行った。水からの蒸発及び凍結乾燥で、白色の、ふわふわした固体として、 $60\text{ mg}$  の 2-(S)-シアノ-1-イソロイシルピロリジン(11)を得た。

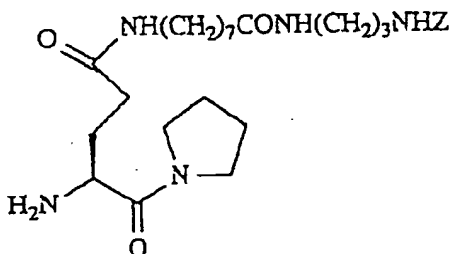
FBA 質量分析: 計算値  $209.3$ 、実測値  $(\text{M}+\text{H})^+ = 210.2$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm); 4.3 (1H, m); 3.64 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz); 3.16 (2H, m); 1.86 - 1.48 (5H, m); 0.98 (1H, m); 0.68 (1H, m); 0.51 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz); 0.38 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm); 169.7, 119.7, 57.3, 48.6, 48.1, 36.9, 30.2, 25.8, 24.5, 15.4, 11.5.

## 実施例 2

### H-Glu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>]ピロリジド (64)



ジイソプロピルエチルアミンを、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $6\text{ cm}^3$ )中のBocGlu(OH)ピロリジド (193 mg、0.64ミリモル) 及びPyBop (500 mg、0.96ミリモル) の溶液に添加し、混合物のpHを9に調整した。5分間攪拌後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $5\text{ cm}^3$ )中のベンジル 8-アミノオクタノエート (220 mg、0.77ミリモル) 溶液

を添加した。混合物を16時間、室温で攪拌した。反応は、実施例1に記載された通常の方法で行った。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル中1%~3%メタノール) に掛け、無色の固体として、344 mg (99%) のBocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>Bn]ピロリジドを得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 7.35 (5H, s); 6.63 (1H, br.t,  $J = 6.7$  Hz); 5.65 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz); 5.11 (2H, s); 4.36 (1H, dt,  $J = 2.6, 8.9$  Hz); 3.55 - 3.20 (6H, m); 2.34 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz); 2.26 (2H, dd,  $J = 5.6, 7.3$  Hz); 2.11 - 1.48 (10H, m); 1.43 (9H, s); 1.32 - 1.27 (6H, m).

水素ガスを、木炭 (50 mg) 上に10%のパラジウムを含む、酢酸エチル ( $10\text{ cm}^3$ )のBocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>Bn]ピロリジド (230 mg、0.43ミリモル) 溶液を通してバブルした。90分後、反応容器を、窒素でフラッシュし、溶液を、セライト床を通して濾過し、溶媒を蒸発させて、無色油状物として、187 mg (

98%) のBocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H]ピロリジドを得た。

ジイソプロピルエチルアミンを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 cm<sup>3</sup>) 中のBocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H]ピロリジド (125 mg、0.28ミリモル) 及びPyBop (221 mg、0.43ミリモル) の溶液に添加し、溶液のpHを9に調整した。5分間攪拌後、ZNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>·HCl (90mg、0.37ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン (38mg、0.37ミリモル) の溶液を一滴添加した。溶液を18時間攪拌し、次いで、実施例1に記載された通常の方法で処理した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル中2%~15%メタノール) に掛け、無色の油状物として、151 mg (85%) のBocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>]ピロリジドを得た。

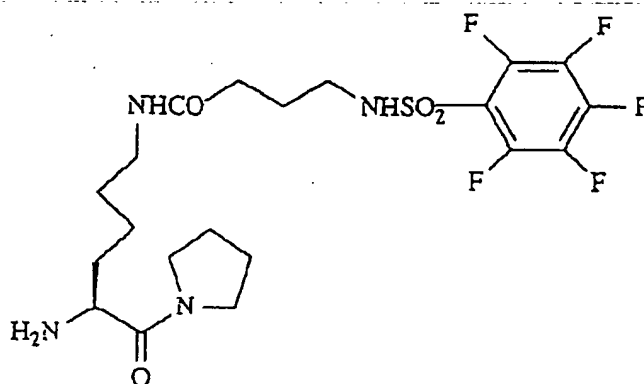
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.35 (5H, s); 6.60 (1H, br.t, J = 7.2 Hz); 6.14 (1H, br.t, J = 7.2 Hz); 5.63 (1H, d, J = 8.3 Hz); 5.39 (1H, br.t, J = 5.6 Hz); 5.10 (2H, s); 4.38 (1H, dt, J = 2.3, 9.2 Hz); 3.52 - 3.13 (10H, m); 2.26 (2H, t, J = 6.9 Hz); 2.17 (2H, t, J = 7.6 Hz); 1.98 - 1.48 (12H, m); 1.44 (9H, s); 1.38 - 1.23 (6H, m).

4N 塩酸/ジオキサン中の BocGlu[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>]ピロリジド (14mg、

0.022 ミリモル) 溶液を、45分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶解し、濾過し、凍結乾燥して、無色の油状物として、13 mg (85%) のH-Glu-[NH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>]ピロリジド(64)を得た。

FBA 質量分析: 計算値531.3、実測値(M+H)<sup>+</sup> =532.3

実施例3

H-Lys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHSO<sub>2</sub>ピロリジド(110)]

ZNH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>NSu (570 mg、1.7 ミリモル) を、乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)リシル]ピロリジン (745 mg、2.2 ミリモル) の溶液に一滴添加した。pHを、ジイソプロピルエチルアミンで9に調整し、混合物を60分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、実施例1に記載された通常の方法で処理した。カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル中、100%酢酸エチル~15%メタノール) で、620 mg (68%) のBocLys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>]ピロリジドを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 7.42 (5H, s); 6.31 (1H, br.t, J = 6.5 Hz); 5.58 (1H, d, J = 8.9 Hz); 5.39 (1H, br.t, J = 6.9 Hz); 5.17 (2H, s); 4.44 (1H, m); 3.72 - 3.20 (8H, m); 2.29 (2H, t, J = 7.3 Hz); 2.14 - 1.83 (8H, m); 1.78 - 1.41 (4H, m); 1.43 (9H, s).

水素ガスを、1分子当量の2N塩酸を含むメタノール(10 cm<sup>3</sup>)中のBocLys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>]ピロリジド (620 mg、1.16ミリモル) と木炭上に10%のパラジウムの混合物を通してバブルした。60分後、反応を、窒素でフラッシュし、セライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させて、282 mg (49%) のBocLys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>·HCl]ピロリジドを得た。この生成物を、窒素雰囲気下で、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 cm<sup>3</sup>)に溶解し、攪拌した。ジイソプロピルエチルアミンを、ペンタフルオロベンゼンスルホンクロライド (45 mg、0.17ミリモル) の導入前に添加し、pHを9に調整した。この混合物を16時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、粗物質を、実施例1に記載された通常の方法で処理した。カラムクロマトグラフィー (酢酸

エチル中、100%酢酸エチル～10%メタノール)で、無色の油状物として、

33mg (31%)のBocLys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHSO<sub>2</sub>Pfp]ピロリジドを得た。

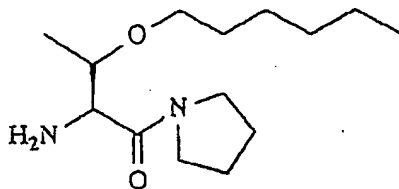
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 7.19 (1H, br.t, J = 6.3 Hz); 6.18 (1H, br.t, J = 6.6 Hz); 5.50 (1H, d, J = 8.4 Hz); 4.38 (1H, m); 3.65 - 3.16 (8H, m); 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz); 2.01 - 1.82 (8H, m); 1.69 - 1.41 (4H, m); 1.43 (9H, s).

この生成物をトリフルオロ酢酸(10cm<sup>3</sup>)中で、30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶解し、濾過、凍結乾燥して、30mgのH-Lys[CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHSO<sub>2</sub>Pfp]Prl(110)を得た。

FBA 質量分析: 計算値514.2、実測値(M+H)<sup>+</sup> = 515.2

#### 実施例 4

H-Thr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]ピロリジド(143)



ピロリジン (0.88g、12.4ミリモル) を、乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30cm<sup>3</sup>)中のBocThrONSu (3.0g、9.5ミリモル)の溶液に、窒素雰囲気下で添加した。反応を、室温で、60分間行った。溶媒を蒸発させ、残渣を、実施例1に記載された通常の方法で処理した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル、30:70) に掛け、無色の油状物として、2.50g (96%)の1-[N-(t-ブトキシカルボニル)トレオニル]ピロリジンを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 5.52 (1H, d, J = 6.5 Hz); 4.30 (1H, d, J = 7.4 Hz); 4.16 (2H, m); 3.72 (1H, m); 3.46 (3H, m); 1.98 - 1.82 (4H, m); 1.43 (9H, s); 1.19 (3H, d, J = 7.1 Hz).

水素化ナトリウム (17mg、0.70ミリモル) を、乾燥THF中の1-[N-(t-ブトキシカルボニル)トレオニル]ピロリジン溶液に、0℃で、窒素雰囲気下で添加した。

混合物を、n-ヘキシルヨード (200mg、0.94ミリモル)の導入前に、0℃で、15分間攪拌した。次いで、反応を、室温で、16時間、攪拌しながら行った。

溶媒を蒸発させ、残渣を、実施例1に記載された通常の方法で処理した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、40:60）に掛け、25mg（10%）のBocThr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]ピロリジド(143)を得た。

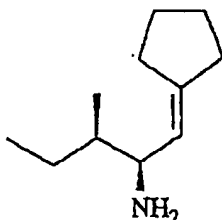
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 5.50 (1H, d, J = 6.9 Hz); 4.48 (1H, m); 3.70 - 3.32 (7H, m); 1.92 - 1.80 (6H, m); 1.52 (2H, m); 1.42 (9H, s); 1.30 (6H, m); 1.22 (8H, d, J = 6.9 Hz); 0.83 (3H, t, J = 7.9 Hz).

BocThr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]ピロリジド (20mg、0.06ミリモル) を、4N塩酸/ジオキサン(5 cm<sup>3</sup>)中で60分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に溶解し、濾過し、凍結乾燥して、オレンジ色の油状物として、HThr[(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>]ピロリジド(20mg)を得た。この生成物を、逆転相HPLCで精製し、無色の油状物として、15mgの(143)を得た。

FBA 質量分析: 計算値256.2、実測値(M+H)<sup>+</sup> =257.3

#### 実施例5

H-Ile-ψ[CH=CH]ピロリジド (149)



1. 6Nのn-ブチルリチウム (0.50cm<sup>3</sup>、0.76ミリモル) を、乾燥THF(6 cm<sup>3</sup>)中のシクロペンチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (287 mg、0.69ミリモル) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、-30 °Cに温度を維持しながら添加した。60分間攪拌後、溶液を更に-50 °Cまで冷却し、次いで、乾燥THF(4 cm<sup>3</sup>)中のN-(t-ブトキシカルボニル)-L-イソロイシナール (125 mg、0.58ミリモル、フェーレンツ及びカストロの方法(Fehrentz and Castro, Synthesis, 1983, 676)で調製した) の溶液を滴加した。最終添加後、反応を、3.5時間かけて、ゆっくりと室温まで戻した。反応を、飽和塩化アンモニウム溶液(2 cm<sup>3</sup>)で急冷した。これを、水(10 cm<sup>3</sup>)で希釈し、ジエチルエーテル(3 x 20 cm<sup>3</sup>)で抽出し

た。一緒にしたエーテル層を、水(10 cm<sup>3</sup>)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させて、187mg(> 100%)の粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (90; 10、ヘキサン：ジエチルエーテル) で、無色の油状物として、53mg (34%) のBoc-Ile-Ψ[CH=CH]ピロリジドを得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm); 0.84 (3H, t, J = 6.9 Hz); 0.91 (3H, d, J = 7.3 Hz); 1.08 (1H, m); 1.44 (9H, s); 1.48 (1H, m); 1.64 (5H, m); 2.24 - 2.45 (4H, m); 4.08 (1H, br.s); 4.41 (1H, br.s); 5.12 (1H, dt, J = 2.3, 8.9 Hz).

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm); 155.8, 147.4, 119.1, 79.2, 54.8, 40.1, 34.2, 29.6, 28.9, 26.8, 26.6, 26.1, 15.0, 12.1.

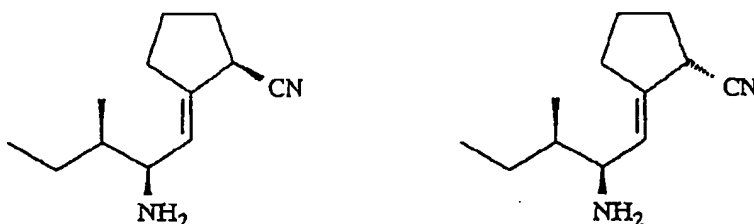
4N 塩酸/ジオキサンで、35分間のこの生成物の処理で、Boc-保護基を除去した。この反応を蒸発させ、残渣を水に溶解し、濾過し、凍結乾燥して、発泡性固体として、24mg(63%)のH-Ile-Ψ[CH=CH]ピロリジド(149)を得た。

FBA 質量分析: 計算値167.2、実測値(M+H)<sup>+</sup> =168.2

実施例6及び7

H-Ile[(2R)-シアノψ(CH=CH)ピロリジド(150)]

H-Ile[(2S)-シアノψ(CH=CH)ピロリジド(151)]



N-(*t*-ブトキシカルボニル)-L-イソロイシナール (2.40 g、11.2ミリモル) と、ハウス及びバベットの法(H. O. House and H. Babed, J. Org. Chem., 1963, 28, 90)で調製した2-オキシ-1-トリフェニル-ホスホランシクロペンタン (4.61 g、13.4ミリモル) を、窒素雰囲気下、トルエン中で還流で加熱した。15時間後、混合物を冷却し、溶媒を蒸発した。粗残渣のカラムクロマトグラフィー (80;20、ヘキサン：酢酸エチル) で、無色の油状物として、2.33g (74%) のBoc-Ile-Ψ[CH=CH]ピロリジン-2-オンを得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 6.29 (1H, dt,  $J = 2.6, 9.2$  Hz); 4.59 (1H, br.d); 4.17 (1H, m), 2.82 (1H, m); 2.66 - 2.50 (2H, m); 2.34 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz); 1.96 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz); 1.44 (1H, m); 1.43 (9H, s); 1.12 (1H, m), 0.89 (3H, d,  $J = 5.3$  Hz); 0.88 (3H, t,  $J = 6.9$  Hz).

ジエチルシアノホスホノアセテート ( $0.30\text{cm}^3$ 、 $1.92$ ミリモル) を、乾燥DMF

( $2\text{cm}^3$ ) 中のBoc-Ile- $\Psi$ [CH=CH]ピロリジン-2-オン ( $180\text{mg}$ 、 $0.64$ ミリモル) とLiCN(DMF中で $0.5\text{M}$ 、 $3.84\text{cm}^3$ 、 $1.92$ ミリモル)の溶液に、窒素雰囲気下で添加した。反応を、室温で、 $30$ 分間攪拌し、この混合物を水 ( $20\text{cm}^3$ ) で希釈し、次いで酢酸エチル ( $2 \times 30\text{cm}^3$ ) で抽出した。一緒にした有機層を、水 ( $5 \times 10\text{cm}^3$ ) で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させて、 $360\text{mg}$ ( $> 100\%$ )の粗生成物を得た。この粗シアノ-ホスホネート ( $284\text{mg}$ 、 $0.64$ ミリモル) の一部を乾燥THFに溶解し、窒素下で攪拌した。t-ブタノール ( $47\text{mg}$ 、 $0.64$ ミリモル) を添加し、次いでサマリウム(II)ヨージド(THF中で $0.1\text{M}$ 、 $19.2\text{cm}^3$ 、 $1.92$ ミリモル)の溶液を滴加した。最終添加後、反応を、 $2\text{N}$ 塩酸 ( $20\text{cm}^3$ ) の添加前に更に $30$ 分間攪拌した。混合物を、ジエチルエーテル ( $3 \times 30\text{cm}^3$ ) で抽出した。一緒にしたエーテル層を、 $10\% \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 ( $10\text{cm}^3$ )、水 ( $2 \times 10\text{cm}^3$ ) 及びブライン ( $2 \times 10\text{cm}^3$ ) で洗浄した。溶液を乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発させて、粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( $90; 10$ 、ヘキサン：酢酸エチル) に掛け、無色の油状物として、 $122\text{mg}$  ( $66\%$ ) のBoclle[2-(RS)-シアノ- $\Psi$ (CH=CH)ピロリジン]のジアステレオマー性混合物(diastereomic mixture)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm); 5.52 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz); 4.5 (1H, br.s); 4.12 (1H, m); 3.35 (1H, m); 2.57 (1H, m); 2.38 (1H, m); 2.17 (1H, m); 1.91 (2H, m); 1.69 (2H, m); 1.53 (1H, m); 1.43 (9H, s); 1.12 (1H, m); 0.92 (1.5 H, d,  $J = 7.3$  Hz); 0.91 (1.5 H, d,  $J = 7.3$  Hz); 0.89 (1.5 H, d,  $J = 6.6$  Hz); 0.86 (1.5 H, t,  $J = 6.9$  Hz).

$4\text{N}$  塩酸/ジオキサンで、 $60$ 分間のこのジアステレオマー性混合物の処理で、保護基を除去した。溶媒を蒸発させ、次いでこの残渣の逆転相HPLCで、 $2$ つの純粋なジアステレオマーを得た。

(150) ( $47\text{mg}$ 、 $60\%$ )FAB質量分析法: 計算値  $192.2$ 、実測値( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+ = 193.2$

(151) (28mg、36%)FAB質量分析法: 計算値 192.2、実測値(M+H)<sup>+</sup> =193.2

表1～8及び1～7の実施例に関して記述された調製方法は、本発明の一部を

構成する。

# 略称

Boc	t-ブチルオキシカルボニル
Bn	ベンジル
BSA	ボビン血清アルブミン
<sup>n</sup> Bu	n-ブチル
Ch	シクロヘキシル
DMF	ジメチルホルムアミド
DMP	デス-マーチン-ピリオダン(Dess-Martin-Periodane)
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
FAB	高速原子衝撃(Fast atom bombardment)
Gua	グアニジニル
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
<sup>n</sup> Hx	n-ヘキシル
Mass Spec	質量分析法
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸
Mol Wt	分子量
ONSu	N-0-スクシンイミド
Pfp	ペンタフルオロフェニル
Ph	フェニル
Pip	ピペリジル
Pri	ピロリジド
Py	ピリジン
PyBop	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ -ホスホニウム-ヘキサフルオロホスフェート
WSCD	水溶性カルボジイミド

Z

ベンジルオキシカルボニル

---

【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/GB 94/02615

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 C07D207/16 C07D295/18 C07C211/25 C07C255/46 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 08259 (NEW ENGLAND MEDICAL CENTRE) 29 April 1993 see the whole document ---	1-5
A	WO,A,91 16339 (NEW ENGLAND MEDICAL CENTRE) 3 March 1993 cited in the application ---	1-5
A	DD,A,296 075 (MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE) 21 November 1991 cited in the application see the whole document ---	1-5
A	DD,A,158 109 (MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE) 29 December 1982 see examples 2-3 ---	1-5
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "I" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "U" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 1995

Date of mailing of the international search report

22.03.95

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.O. Box 5818 Patenthaus 2  
 NL - 2280 HH Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nat. Application No.

PCT/GB 94/02615

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BIOL. CHEM. HOPPE-SEYLER (1991), 372(5), 305-11 CODEN: BCHSEI; ISSN: 0177-3593, vol.372, May 1991  pages 305 - 311  Schoen, Ekkehard; Born, Ilona; Demuth, Hans Ulrich; Faust, Juergen; Neubert, Klaus; Steinmetzer, Torsten; Barth, Alfred; Ansorge, 'Dipeptidyl peptidase IV in the immune system. Effects of specific enzyme inhibitors on activity of dipeptidyl peptidase IV and proliferation of human lymphocytes'  see RN 56414-88-1, Pyrrolidine, 1-(2-amino-4-methyl-1-oxopentyl)-, (S)-  see RN 56414-89-2, Pyrrolidine, 1-(2-amino-1-oxo-3-phenylpropyl)-,  ---</p>	1-5
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN  vol. 1, no. 120 (C-77) (2929) 12 October 1977  &amp; JP,P,52 083 749 (SHOWA) 12 July 1977  see abstract  see RN 64964-11-0, Carbamic acid, [5-amino-6-oxo-6-(1-pyrrolidinyl)hexyl]-, 1,1-dimethylethyl ester, (S)-  ---</p>	1-5
A	<p>FEBS LETT. (1993), 320(1), 23-7 CODEN: FEBLAL; ISSN: 0014-5793, vol.320, no.1, 1993  pages 23 - 27  Demuth, H. U.; Schlenzig, D.; Schlierhorn, A.; Grosche, G.; Chapot-Chartier, M. P.; Gripon, J. C. 'Design of (.omega.-N-(O-acyl)hydroxyamido)aninodicarboxylic acid pyrrolidides as potent inhibitors of proline-specific peptidases'  -----</p>	1-5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 International Application No  
**PCT/GB 94/02615**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9308259	29-04-93	CA-A- 2121369 EP-A- 0610317	29-04-93 17-08-94
WO-A-9116339	31-10-91	EP-A- 0528858	03-03-93
DD-A-296075		NONE	
DD-A-158109		NONE	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB94/02615

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 4 is directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB94/02615

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/

**Lack of conciseness**

The definition of the following substituent(s) is too general and/or encompasses too broad a range of totally different chemical groups, only partly supported by examples given in the descriptive part of the application:

A, B, e, w

The number of theoretically conceivable compounds resulting from the combination of all claimed substituents of above list precludes a comprehensive search. Guided by the spirit of the application and the inventive concept as disclosed in the descriptive part of the present application the search has been limited to the following case(s):

Examples 1-7

(Cf. Arts. 6, 15 and Rule 33 PCT, Guidelines Exam. Part B, Chapt. III, 3.6, 3.7)



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 31/70	ADU	9051-4C	A 6 1 K 31/70	ADU
	ADY	9051-4C		ADY
	AED	9051-4C		AED
C 0 7 C 211/25		8828-4H	C 0 7 C 211/25	
255/56		9357-4H	255/56	
C 0 7 D 207/16		9159-4C	C 0 7 D 207/16	
211/36		9284-4C	211/36	
263/04		9051-4C	263/04	
275/04		9283-4C	275/04	
275/06		9283-4C	275/06	
295/18		9283-4C	295/18	Z
403/12	2 0 7	9159-4C	403/12	2 0 7
405/12	2 0 7	9159-4C	405/12	2 0 7
417/06	2 0 7	9053-4C	417/06	2 0 7
C 0 7 F 5/02		7457-4H	C 0 7 F 5/02	C
C 0 7 H 13/00		8615-4C	C 0 7 H 13/00	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, C N, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, N L, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN

(72)発明者 ジョーンズ ディー マイケル  
イギリス ノース ラムジー エスオー51  
6ビーワイ ウェスト ウェロー スラ  
ブ レーン サンデュー (番地なし)

(72)発明者 セルケ マイケル  
イギリス ラムジー エスオー51 0ビー  
エヌ プレイスフィールド “サウスヴィ  
ュー” (番地なし)

【公報種別】特許法第 17 条第 1 項及び特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 14 年 5 月 21 日 (2002. 5. 21)

【公表番号】特表平 9-509921

【公表日】平成 9 年 10 月 7 日 (1997. 10. 7)

【年通号数】

【出願番号】特願平 7-515477

【国際特許分類第 7 版】

C07D 207/08

A61K	31/40	ABC
	31/42	ACV
	31/445	ADA
	31/495	ACZ
	31/70	ADU
		ADY
		AED

C07C 211/25

255/56

C07D 207/16

211/36

263/04

275/04

275/06

295/18

403/12 207

405/12 207

417/06 207

C07F 5/02

C07H 13/00

【F I】

C07D 207/08

A61K	31/40	ABC
	31/42	ACV
	31/445	ADA
	31/495	ACZ
	31/70	ADU
		ADY
		AED

C07C 211/25

255/56

C07D 207/16

211/36  
263/04  
275/04  
275/06  
295/18 Z  
403/12 207  
405/12 207  
417/06 207  
C07F 5/02 C  
C07H 13/00

平 成 十 三 年

13. 11. 30  
平 成 十 三 年 十 一 月

特許庁長官 及 川 新 登 殿

1. 事件の表示 平成7年特許願第515477号

2. 修正をする者

事件との関係 出 願 人

名 称 フェーリング ベスローテン フェンノートシヤップ

3. 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
電話 (代) 321-8741

氏 名 (5935) 弁護士 中 村 聡



4. 修正命令の日付 日 年 月

5. 修正により増殖する請求項の数 1

6. 修正対象図類を 明細書

7. 修正対象項目を 請求の範囲

8. 修正の内容 別紙記載の通り

請求の範囲

1. 次の一般式から選ばれたDP-IV媒介過程のインヒビター、

A-B (グループI)

ここで、Rは、



n=1又は2;

m=0、1又は2;

X=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>、O、S、SO<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>、N<sub>2</sub>又はN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>は低級アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)、

-Y=-R、-CH<sub>2</sub>-又は-C(A)(CO基)-CH<sub>2</sub>-又は-CF<sub>2</sub>-で置き換えられている時、

R=H、CN、CRO、B(OE)<sub>2</sub>、Aは、Yに結合している、及び、

(a) RがHである時、Aは、環状脂肪族側鎖を持つα-アミノ酸から誘導されるα-アミノノール基、又は次の一般式のβ-アミノノール基である、



ここで、pは1~8で、いずれの場合でも、任意に環は、不飽和及び/又はヘテロ原子置換を有する、

(b) R=CNである時、Aは、(a)で定義されたものと同様であり、更に、環状側鎖を持つ任意のL-α-アミノ酸から誘導されてもよい、そして、

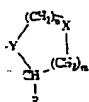
(c) R=C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>又はB(OH)<sub>2</sub>である時、Aは、(a)で定義されたβ-アミノノール基である、

2. 自然由来であり、mが0又は1であり、XがC<sub>11</sub>H<sub>11</sub>又はSであり、-Yが-Nであり、RがCNである、請求項1のインヒビター、

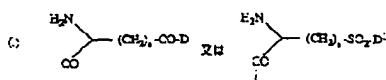
3. 次の一般式から選ばれたDP-IV媒介過程のインヒビター、

A-B (グループII)

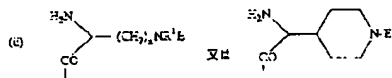
ここで、Bは、



n=1又は2;  
m=0, 1又は2;  
X=CH<sub>3</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, 又はR<sub>1</sub>で、R<sub>1</sub>は低級アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>);  
Y=-N-, -CH-, 又はC(Aの-CO基が-CH-又は-CF-で置き換えられている時);  
R=H, 又はCN; Aは、Iに結合している;  
及びAは、



であり、ここで、a=1~5; D=O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; G=O, NH又はNMe; b=0~12; c=0~5; D'は、G=Oの場合のD; R<sub>2</sub>=Z-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-又はNH-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で、c=1~12、及びZ=CO, CH<sub>3</sub>又はSO<sub>2</sub>; R<sub>3</sub>=CO<sub>2</sub>又はそのエステル、CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CONR<sub>2</sub>, C ONHNH<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>H又はそのエステル、SO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NE<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, OH, OR<sub>4</sub>, 置換又は非置換アミノ又はヘテロアール、NH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, A<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, NH-CH(NR<sub>6</sub>)NR<sub>6</sub>, NHCONR<sub>6</sub>, CO-アミノ酸、NHCO-アミノ酸又は-NHCS-アミノ酸; 及びR<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、独立に、H及び8原子までの低級アルキル、フルオロアルキル及びシクロアルキル基、及び11原子までのアリール、ヘテロアリール及びアルキルヘテロアリール基から選ばれ、又は、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、共に(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)の環を含んでもよく、又は、



れるα-アミノアシル基、又は次の一般式のβ-アミノアシル基である。

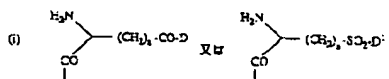


ここで、p=1~5で、いずれの場合でも、任意に環は、不飽和及び/又はヘテロ原子置換を有する;

(b) R=CN, C≡C-R<sub>1</sub>又はCH=N-R<sub>1</sub>である時、Aは、(a)で定義されたものと異なり、更に、親和性置換を持つ任意のβ-α-アミノ酸から誘導されてよい;そして、

(c) R=CHO又はB(OH)<sub>2</sub>である時、Aは、(a)で定義されたβ-アミノアシル基であり;

グループI I Iの化合物において、Rは、H, CN, C≡C-R<sub>1</sub>又はCH=N-R<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>, 及びAは、



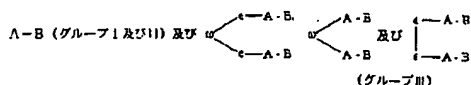
であり、ここで、a=1~5; D=O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; G=O, NH又はNMe; b=0~12; c=0~5; D'は、G=Oの場合のD; R<sub>2</sub>=Z-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-又はNH-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で、c=1~12、及びZ=CO, CH<sub>3</sub>又はSO<sub>2</sub>; R<sub>3</sub>=CO<sub>2</sub>又はそのエステル、CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CONR<sub>2</sub>, C ONHNH<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>H又はそのエステル、SO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NE<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, OH, OR<sub>4</sub>, 置換又は非置換アミノ又はヘテロアール、NH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, A<sub>1</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, NH-CH(NR<sub>6</sub>)NR<sub>6</sub>, NHCONR<sub>6</sub>, CO-アミノ酸、NHCO-アミノ酸又は-NHCS-アミノ酸; 及びR<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、独立に、H及び8原子までの低級アルキル、フルオロアルキル及びシクロアルキル基、及び11原子までのアリール、ヘテロアリール及びアルキルヘテロアリール基から選ばれ、又は、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、共に(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)の環を含んでもよく、又は、

ここで、R<sup>1</sup>=H又はMeで、環は、多数のヘテロ原子を含んでもよく、E=J-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, J=CO, CH<sub>3</sub>又はSO<sub>2</sub>, してa, b, q, R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、(1)で定義されたものと同一である;又は

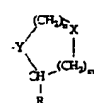


ここで、R<sup>2</sup>=H又はMeで、環は、一以上のヘテロ原子を含んでもよく、そしてL=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>又は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>で、r=0又は1, d=0~4, e=2~4、そしてb, q, R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、(1)で定義されたものと同一である;

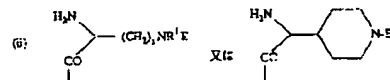
4. 次の一般式から選ばれるD P-I V誘導体のインヒビター。



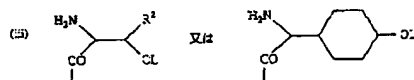
ここで、Bは、



n=1又は2;  
m=0, 1又は2;  
X=CH<sub>3</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, 又はR<sub>1</sub>で、R<sub>1</sub>は低級アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>);  
Y=-N-, -CH-, 又はC(Aの-CO基が-CH-又は-CF-で置き換えられている時);  
R=H, CN, CEC, B(OH)<sub>2</sub>, C≡C-R<sub>1</sub>又はCH=N-R<sub>1</sub>で、R<sub>2</sub>=H, F, 低級アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, 又はCO<sub>2</sub>H; R<sub>3</sub>=低級アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>); R<sub>4</sub>=Ph, O<sub>2</sub>, OR<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, 又はCO<sub>2</sub>H; Aは、Iに結合している; 及びグループIの化合物において、  
(a) RがHである時、Aは、環状置換置換基を持つα-アミノ酸から誘導さ



ここで、R<sup>1</sup>=H又はMeで、環は、多数のヘテロ原子を含んでもよく、E=J-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>, J=CO, CH<sub>3</sub>又はSO<sub>2</sub>, してa, b, c, R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、(1)で定義されたものと同一である;又は



ここで、R<sup>2</sup>=H又はMeで、環は、一以上のヘテロ原子を含んでもよく、そしてL=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>又は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>で、r=0又は1, d=0~4, e=2~4、そしてb, q, R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、(1)で定義されたものと同一であり;そしてグループI I Iの化合物において、各Bは、上記の定義と同じ意味を有してよく、各Aは、互に分かれたα-ω-ε-ε'-又はα-ε'-ε'-又はω-ε'-で置き換えられたA誘導体の末端基R<sub>2</sub>を持つ上記グループI I Iの構造(i), (ii)又は(iii)から選択してもよく、そしてε及びωは、独立に、CH<sub>3</sub>, O, NH, CO, S, SO<sub>2</sub>, Ph及びNMeから選ばれるものであり;そして、グループI I I及びI I Iにおいて、環中の少なくとも1つのCH<sub>2</sub>基は、そのバイオアイソスターで置換されてよく、又は、グループI, I I又はI I Iの化合物において、A及びBを連結する任意のアミド基、又はグループI I I又はI I Iの化合物のAの側鎖中の任意のアミド基に、アミドバイオアイソスターで置換されてよい。

5. 表1~8の実例1~152から選ばれる、D P-I V誘導体のインヒビター。

6. 請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物の、D P-I Vに阻害を有する阻害剤組成物。